

**ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ
ПОВОЛЖСКИЙ РЕГИОН**

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

№ 3 (15)

2010

СОДЕРЖАНИЕ

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНА**

- Алипов В. В., Лебедев М. С., Цацаев Х. М.* Экспериментальное обоснование использования нанотехнологий в хирургии желудка и печени 3
- Асфандияров Ф. Р.* Микроциркуляторное русло почек при опухолях почек по данным лазерной доплеровской флоуметрии и морфологического исследования..... 11
- Генинг Т. П., Гришина Е. И., Абакумова Т. В., Генинг С. О.* Неспецифическая резистентность у спортсменов-баскетболистов на различных этапах соревновательного периода..... 16
- Калмина О. А., Калмин О. В., Сингатулин Р. А.* 3D-реконструкция анатомических структур в системах виртуальной реальности 22
- Манишарипова А. Т., Джакупова А. С., Токешова Л. Е., Сафонов Д. П., Булентаева З. А., Гриневич Е. Е.* Изучение процессов апоптоза клеток в эксперименте 29
- Митрошин А. Н., Сиваконь С. В., Мозеров С. А., Абдуллаев А. К., Митрошин И. А.* Исследование биоинтеграции ксеноперикарда при пластике дефектов сухожильно-связочных структур..... 35
- Микуляк Н. И., Русейкин Н. С.* Патогенетическое обоснование применения мексидола в восстановлении основных показателей функционального состояния системы гемостаза у больных раком молочной железы..... 44

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Баранова И. П., Зыкова О. А., Лесина О. Н., Курмаева Д. Ю., Свистунова Н. В., Шишкова Л. А.* Клиническая характеристика пандемичного гриппа А (H1N1) и сравнительный анализ противовирусной терапии на территории областного центра 54
- Бесчастнов В. В., Марамохин В. Н.* Новый способ активного лечения гнойных ран мягких тканей 59
- Краснова Л. И.* Диагностика фиброза печени методом неинвазивной эластометрии у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы 68

<i>Митрофанова Н. Н., Мельников В. Л., Юрина Н. В., Бурко П. А.</i> Сравнительный анализ клинико-эпидемиологических особенностей течения гриппа А(Н1N1/2009) в период эпидемиологического подъема заболеваемости	74
<i>Салина Т. Ю.</i> Иммунологические методы в диагностике диссеминированных поражений легких	86
<i>Селезнева Е. П., Песков А. Б., Маевский Е. И., Учитель М. Л., Хохлов М. П.</i> Диагностика и коррекция метеочувствительности у больных бронхиальной астмой.....	91
<i>Чарышкина Ю. В., Чарышкин А. Л.</i> Оптимизация комплексного лечения хронического тонзиллита	101
<i>Яковлева О. В., Музурова Л. В., Зрячкин Н. И.</i> Факторы риска развития гипоксически-травматического повреждения доношенных новорожденных	107

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Болотникова Н. И.</i> Анализ оказания экстренной медицинской помощи детскому населению г. Астрахани.....	113
--	-----

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.33-002.44-007.251-089.8191-092.9

В. В. Алипов, М. С. Лебедев, Х. М. Цацаев

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ХИРУРГИИ ЖЕЛУДКА И ПЕЧЕНИ

Аннотация. Разработана методика проведения эндоскопического лазерного воздействия на стенку желудка и комбинированная эндоскопическая пластика в эксперименте. Определены возможности рентгенологической визуализации и сроки накопления золотых наночастиц. При моделировании очагового образования печени доказана возможность неинвазивной транскутанной пункции печени под контролем УЗИ с последующим введением наночастиц в полость кисты и проведением фототермолиза.

Ключевые слова: эксперимент, фототермолиз желудка, наночастицы, моделирование, пункция, киста печени.

Abstract. The technique of an endoscopic laser influence on a stomach wall and combined endoscopic plasty in experiment are worked out. Possibilities of a radiological visualisation and terms of gold nanoparticles accumulation are defined. In modeling of the liver focal lesion it is proved the possibility of the noninvasive percutaneous liver puncture under the control of ultrasonic examination with the subsequent introduction of nanoparticles in the cyst cavity and carrying out of photothermolysis.

Keywords: experiment, photothermolysis of stomach, nanoparticles, modeling, puncture, liver cyst.

Новообразования, и особенно злокачественные опухоли, устойчиво занимают второе место в структуре заболеваемости и смертности человека. Ежегодно в промышленно развитых странах количество смертельных исходов от злокачественных новообразований достигает 23–29 % от всех случаев гибели людей, вызванных болезнями. За столетний период существования онкологии многие вопросы решены: по российской статистике, до 60 % пациентов излечиваются, а справиться с остальными сложными случаями, используя традиционные методы диагностики и лечения, медицина не в силах [1].

Одним из актуальных и перспективных направлений в современной медицине, в частности в хирургии и онкологии, считается применение нанотехнологий. К задачам нанотехнологий в области онкологии относятся прежде всего: свободное прохождение наночастиц через барьеры, обнаружение клеток-мишеней, «адресная» доставка к ним, в частности к опухолевым клеткам препаратов, для диагностики и лечения. При использовании нанохирургических технологий возникает минимизация повреждающего действия на здоровые ткани при проведении хирургического лечения, что позитивно отражается на послеоперационной реабилитации [2].

В современных нанотехнологиях используются золотые, серебряные, углеродистые наночастицы, а также наночастицы других металлов [3]. При поступлении наночастиц в ткань опухоли они концентрируются в просвете сосудов и регистрируются там как «квантовые точки». При объединении наночастицы с белковым маркером соответствующей опухоли образуются конъюгаты, которые при их внутривенном введении осаждаются на стенках сосудов опухоли и только в раковых клетках, что приводит к деградации опухоли [4].

Связывание наночастиц золота со специфическими антителами для клеток рака может значительно упростить диагностику онкологических заболеваний и получить описание мельчайших подробностей объекта. Это возможно осуществить с помощью наночипов, микрочипов и конфокальной микроскопии. При контакте с опухолевой клеткой, имеющей зону повышенного метаболизма, происходит гиперфиксация наночастиц в ней. Это обстоятельство можно использовать для «контрастирования» как границ опухоли, так и выявления метастазов, т.к. конъюгаты наночастиц с вторичными антителами селективно прикрепляются к раковым клеткам. В основе лежат диагностические возможности атомарно-силовой, базово-когерентной и конфокальной микроскопии, позволяющих описывать полную жизненную энергию, активно функционирующую живую клетку [5]. Для оценки безопасности применения наночастиц необходимо исследовать их возможное накопление в различных органах и тканях.

Одно из самых перспективных направлений в нанотехнологиях направлений – лазерный фототермолиз опухолей в ИК-диапазоне с использованием светопоглощающих наночастиц. Достоинством лазерного фототермолиза является векторная доставка конъюгатов наночастиц со специфическими биомолекулами, что позволяет достигнуть большей глубины проникновения лазерного облучения и меньшего повреждения биоткани [6]. Приоритетными являются разработки мирового уровня, проводимые сотрудниками Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, а также учеными Саратовского государственного университета за последнее десятилетие. Впервые в мире проведены исследования по лазерному фототермолизу при спонтанных опухолях у животных в первой ветеринарной клинике учеными д.в.н. Г. С. Терентюком и к.ф.-м.н. Г. Е. Акчуриным.

В рамках подписанного договора между Саратовским государственным медицинским университетом и названными учреждениями перед авторами была поставлена **цель исследования** – изучить особенности накопления золотых наночастиц и экспериментально обосновать эндоскопические нанотехнологии проведения фототермолиза в хирургии желудка и печени.

Задачи исследования

1. Разработать эндоскопические способы и параметры лазерного облучения слизистой стенки желудка в эксперименте, пригодные для фототермолиза раковых клеток, и способы закрытия перфоративного дефекта для коррекции возможных осложнений фототермолиза (эксперимент 1).
2. В условиях эксперимента определить сроки накопления наночастиц в различных органах и тканях (эксперимент 2).
3. С целью подведения наночастиц к очаговым образованиям печени разработать модель кисты (шаровидного образования) печени и способ мало-

инвазивной чрескожной (транскутанной) пункции кисты печени под ультразвуковым контролем (УЗК) для подведения к ней наночастиц и проведения фототермолиза (эксперимент 3).

Материалы и методы исследования

Эксперимент 1. Для разработки способов эндоскопического лазерного фототермолиза при опухолях органов брюшной полости, в частности желудка, на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии СГМУ проведены серии экспериментов на 25 органных комплексах и 10 лабораторных животных (беспородные собаки). В итоге разработана методика проведения облучения слизистой желудка через биопсийный канал фиброгастро-дуоденоскопа. Для проведения лазерного воздействия на стенку желудка под визуальным эндоскопическим контролем в желудок проводят световод лазера «Lasermid 01-10» с длиной волны 1064 нм в постоянном режиме. Диаметр световода 600 нкм; мощность излучения на торце световода 8–10 Вт.

Специально для интраоперационной коррекции перфоративных осложнений желудочной стенки при проведении фототермолиза авторами разработан и запатентован эндоскопический способ закрытия перфоративного дефекта [7].

Эксперимент 2. Совместно с первой ветеринарной клиникой г. Саратова (главный врач – д.в.н. Г. С. Терентюк) авторами проведены исследования, оценивающие сроки накопления наночастиц в тканях экспериментальных животных. В ходе эксперимента оценивали сроки накопления наночастиц в некоторых органах белых лабораторных крыс весом 150–200 г. Под наркозом (золетил 0,15 мл) рассекали кожу на передней поверхности шеи, тупым способом разделяли мышцы и выделяли яремную вену. Яремная вена бралась на лигатуру. В яремную вену вводилось 1 мл суспензии золотых наночастиц по направлению от головы к хвосту. После введения на кожу накладывались швы. Крыса подвергалась эвтаназии спустя 4 ч после введения частиц, когда предположительно накопление частиц в печени достигало максимума. Проводился эмиссионный спектральный анализ почек, мочевого пузыря и печени. Количественное содержание золота оценивалось по интенсивности эмиссионных линий на тестовых длинах волн 267 и 312,2 нм.

Эксперимент 3. С целью подведения наночастиц к очаговым образованиям печени с помощью баллонного способа авторами смоделирована киста (шаровидное образование) печени [8], а для уменьшения травматичности и инвазивности, профилактики кровотечения и желчеистечения разработан малоинвазивный способ чрескожной пункции смоделированной кисты печени под УЗК для подведения к ней наночастиц и лазерного облучения (фототермолиза) [9].

В эксперименте на 15 лабораторных животных (кролики-самцы) в установленной проекции соответствующей доли печени под УЗК производят чрескожную пункцию печени. В ходе эксперимента установлено, что длина внутривенного канала должна быть 1,0–1,5 см, что обеспечивает диаметр формируемой кисты 1,0–1,5 см. Далее через иглу вводят двухканальный катетер с баллоном из силиконизированной резины на дистальном конце. Первый канал катетера соединен с баллоном и предназначен для его дозированного наполнения, второй канал (санирующий) открывается на дистальном конце и

служит для введения в созданную полость склерозирующих, контрастных и других растворов. Затем по катетеру иглу удаляют из сформированного канала, катетер фиксируют.

Под ультразвуковым контролем через первый канал катетера, соединенного с баллоном, вводят физиологический раствор до заданного объема полости. Для ускорения формирования фиброзной капсулы ежедневно через второй канал катетера вводят 0,5 мл 70 % раствора этилового спирта с эвакуацией его через 15 мин. По истечении 4–5 сут, времени, необходимого для формирования фиброзной кисты, опорожняют баллон.

Предлагаемый способ иллюстрирован на рис. 1, где 1 – брюшная стенка, 2 – печень, 3 – катетер, 4 – первый канал катетера, 5 – второй канал катетера, 6 – баллон катетера в раздутом состоянии, 7 – стенка кисты.

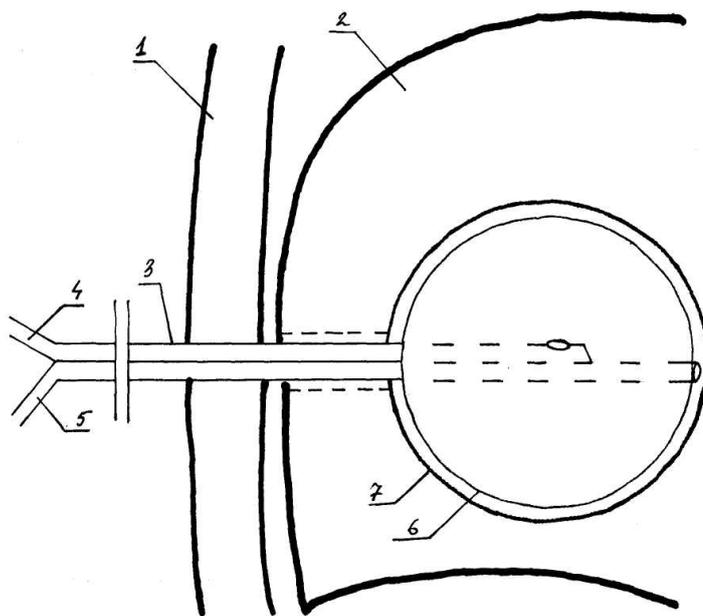


Рис. 1. Способ моделирования фиброзной кисты печени в эксперименте

Динамический рентгенологический контроль за создаваемой полостью осуществляется при ее контрастировании. Для оценки параметров сформированной полости фиброзной кисты через второй канал катетера вводят рентгенконтрастное вещество (омнипак, ультравист-300) 1,5 мл и производят рентгенографию, затем контраст эвакуируют.

В другом эксперименте на 15 лабораторных животных (кролики, белые крысы) в проекции расположения созданного очагового образования проведена пункция брюшной стенки иглой с мандреном. Мандрен удаляют тотчас по достижении края паренхиматозного органа. Далее через просвет иглы проводят световод лазера (Лазермед 0110 с λ 1064 нм в постоянном режиме, диаметр световода 600 нм; мощность излучения на торце 8–10 Вт) до дистального края иглы. При этом край световода не выступает из просвета иглы, что контролируется предварительно установленной меткой на световоде лазера. При мощности излучения 10 Вт через паренхиму органа продвигают иглу со световодом лазера тотчас до границ очагового образования. Световод лазера

удаляется. В дальнейшем осуществляется введение наночастиц и лазерный фототермолиз очагового образования с целью его ускоренной облитерации и замещения соединительной тканью.

Предлагаемый способ иллюстрирован на рис. 2, где 1 – брюшная стенка, 2 – печень, 3 – пункционная игла, 4 – световод лазера, 5 – внутripеченочный канал. Суть предлагаемого способа состоит в том, что в соответствующей доле печени 2 производят пункцию брюшной стенки 1 иглой 3. Далее через просвет иглы 3 проводят световод лазера 4. Формируют внутripеченочный канал 5. Удаляют световод лазера 4 из иглы 3.

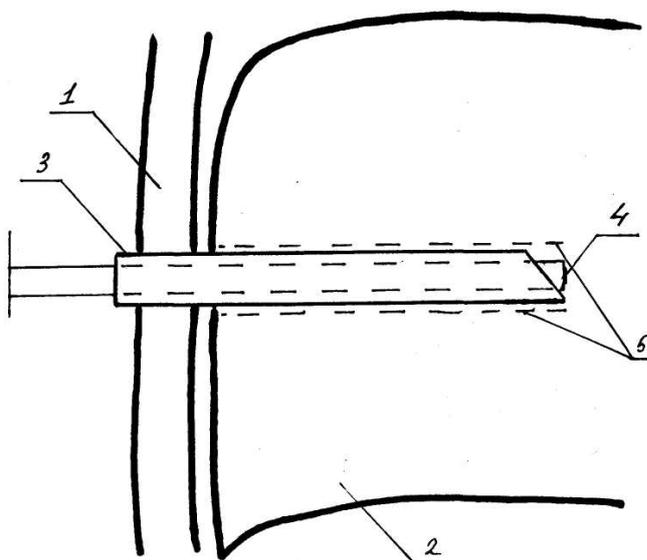


Рис. 2. Способ транскutánной пункции очаговых образований паренхиматозных органов

Предложенный способ транскutánной пункции паренхиматозного органа прост в техническом исполнении, экономически доступен, обеспечивает малоинвазивность манипуляции, надежную профилактику осложнений в ходе пункции, а также в периоде после проведения данной манипуляции. Санация полости осуществляется через двухпросветный катетер с баллоном, что позволяет проводить динамическую диагностику и следить за эффектом лечения до полной облитерации полости. Подобный метод может быть применен и при лечении метастазов печени.

Полученные результаты

Эксперимент 1. Разработанный в эксперименте эндоскопический способ бесконтактного лазерного воздействия на слизистую стенки желудка обеспечивает лазер с длиной волны 1064 нм в ИК-диапазоне. При оценке различных параметров лазерного излучения были определены оптимальные сроки и температурный режим фототермолиза: за 1 мин нагрев стенки желудка достигал температуры 50–70 °С. В данном режиме обеспечивалось лишь бесконтактное облучение слизистой оболочки без распространения воздействия на подслизистые структуры. При увеличении сроков и температуры нагрева при мощности излучения 10 Вт непосредственное контактное воздействие на

все стенки желудка приводит к образованию коагуляционного некроза, вплоть до образования перфоративного отверстия (от 600 нкм до 10 мм и более).

При контрольном ФГС-исследовании на третьи, седьмые, 14 сутки после использования эндоскопической оментопластики отмечены ранняя эпителизация и полноценное восстановление подслизистой соединительной основы и дефекта слизистой. При этом констатировано уменьшение выраженности воспалительной реакции и сроков заживления слизистой без ее деформации и образования грубого рубца. При развитии перфоративных осложнений лазерного фототермолиза подобная методика фиброгастроскопической «пломбировки» перфоративного отверстия аутопластическим материалом может быть проведена как с помощью видеолапароскопической поддержки, так и при использовании минилапаротомического доступа. Таким образом, в результате проведенных экспериментов были определены предварительные параметры лазерного излучения и изучено состояние стенки органа в зоне нагрева биоткани.

Эксперимент 2. Как показали проведенные исследования, наночастицы при внутривенном введении накапливаются в почках через $10 \pm 2,7$ мин ($M \pm m$) после введения. Спустя $58 \pm 5,3$ мин ($M \pm m$) наночастицы золота накапливаются в мочевом пузыре и далее основная их часть выводится из организма. Через $4,2 \pm 0,5$ ч ($M \pm m$) после введения наночастиц наиболее значительная концентрация их определяется в печени. Наблюдать наночастицы на рентгенограммах можно только при их введении в очень высоких концентрациях, значительно (на три порядка) превышающих дозировки, используемые для фототермолиза.

Эксперимент 3. Проведенные исследования показали возможность моделирования очагового образования печени с помощью катетера с баллоном. Предложенный способ моделирования фиброзной кисты является малотравматичным, обеспечивает точно заданный объем формируемой кисты, возможность динамического контроля параметров кисты, укорочение сроков формирования фиброзной капсулы до пяти дней по сравнению с прототипом. Санация полости осуществляется через двухпросветный катетер с баллоном, что позволяет проводить динамическую диагностику и следить за эффектом лечения до полной облитерации полости. Подобный метод может быть применен и при лечении метастазов печени.

Доказана целесообразность применения малоинвазивной транскутанной пункции печени под контролем УЗИ с последующим введением наночастиц в полость кисты и проведением фототермолиза. При выполнении пункции предложенным нами способом в результате лазерного воздействия на паренхиму органа образуется коагуляционный некроз стенки пройденного канала, обеспечивающий надежный желче- и гемостаз. Предложенный способ транскутанной пункции паренхиматозного органа прост в техническом исполнении, экономически доступен, обеспечивает малоинвазивность манипуляции, надежную профилактику осложнений в ходе пункции, а также в периоде после проведения данной манипуляции.

Выводы

1. Проведение эндоскопического лазерного воздействия на стенку желудка в ИК-диапазоне обеспечивает нагрев слизистой оболочки желудка до

50–70 °С за 1 мин, что возможно использовать для проведения фототермолиза в экспериментальной онкологии. Экспериментально обоснована комбинированная эндоскопическая пластика.

2. Определены возможности рентгенологической визуализации и сроки накопления золотых наночастиц при их внутривенном введении экспериментальному животному.

3. При моделировании очагового образования печени доказана возможность неинвазивной транскутанной пункции печени под УЗИ с последующим введением наночастиц в полость кисты и проведением фототермолиза.

Список литературы

1. **Решетов, И. В.** Нанотехнологии – прорыв в области медицины / И. В. Решетов // Стратегия. Русский проект. – Столетие.РУ. – 2007. – 23 авг.
2. **Колесников, С.** Блеск и опасности наносубстанций / С. Колесников // Нанотехнология. Обучение и карьера. – DP.RU. – 2007. – 2 авг.
3. **Maksimova, I. L.** Diagnostic potentialities of plasmon-resonant nanoparticles as contrast agents for the diffuse back scattering spectroscopy of biotissues / I. L. Maksimova [et al.] // Proc. SPIE. – 2007. – V. 6536. – P. 65360C (1–10) (doi: 10.1117/12.753447).
4. **Terentyuk, G. S.** Application of gold nanoparticles to x-ray diagnostics and photothermal therapy of cancer / G. S. Terentyuk [et al.] // Saratov Fall Meeting: Coherent Optics of Ordered and Random Media VII / ed. D. A. Zimnyakov and N. G. Khlebtsov. – Bellingham, WA. Proc. SPIE. 2007. – V. 6536. – P. 65360B (1–12). (doi: 10.1117/12.753446).
5. **Терентюк, Г. С.** Нейросетевой подход в диагностике злокачественных новообразований молочных желез / Г. С. Терентюк, И. Л. Максимова // Альманах клинической медицины. Т. XII: II Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине» (16–19 мая 2006 г.). – М.: МОНИКИ, 2006. – С. 63.
6. **Максимова, И. Л.** Управление оптическими свойствами биотканей / И. Л. Максимова, Д. А. Зимняков, В. В. Тучин // Оптика и спектр. – 2000. – Т. 89. – Вып. 1. – С. 86–95.
7. Патент 2393778 Российская Федерация. Способ комбинированной бесшовной коррекции перфорации желудка в эксперименте / Алипов В. В., Лебедев М. С., Цацаев Х. М., Алипов Н. В. – № 2008149481/14 ; заявл. 15.12.2008 ; опубл. 10.07.2008, Бюл. № 19.
8. Патент 2394278 Российская Федерация. Способ моделирования фиброзной кисты печени в эксперименте / Алипов В. В., Лебедев М. С., Цацаев Х. М., Алипов Н. В. – № 2008149496 ; заявл. 15.12.2008 ; опубл. 10.07.2008, Бюл. № 19.
9. Патент 2393812 Российская Федерация. Способ транскутанной пункции очаговых образований паренхиматозных органов / Алипов В. В., Капралов С. В., Лебедев М. С., Цацаев Х. М., Алипов Н. В. – № 2008149361 ; заявл. 15.12.2008 ; опубл. 10.07.2008, Бюл. № 19.

Алипов Владимир Владимирович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой оперативной
хирургии и топографической анатомии,
Саратовский государственный
медицинский университет
им. В. И. Разумовского

Alipov Vladimir Vladimirovich
Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of operative
surgery and topographic anatomy,
Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky

E-mail: vladimiralipov@yandex.ru

Лебедев Максим Сергеевич
аспирант, Саратовский
государственный медицинский
университет им. В. И. Разумовского
E-mail: vladimiralipov@yandex.ru

Lebedev Maksim Sergeevich
Postgraduate student,
Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky

Цацаев Хумид Мамедович
аспирант, Саратовский
государственный медицинский
университет им. В. И. Разумовского
E-mail: vladimiralipov@yandex.ru

Tsatsaev Khumid Mamedovich
Postgraduate student,
Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky

УДК 616.33-002.44-007.251-089.8191-092.9

Алипов, В. В.

Экспериментальное обоснование использования нанотехнологий в хирургии желудка и печени / В. В. Алипов, М. С. Лебедев, Х. М. Цацаев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 22–10.

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО ПОЧЕК ПРИ ОПУХОЛЯХ ПОЧЕК ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Аннотация. Изучена интраоперационная микроциркуляция почек при опухолях почек с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и морфологического исследования. Выявлено существенное изменение параметров периферического кровотока коркового слоя почки. Морфологическое исследование подтверждает данные, полученные при проведении лазерной доплеровской флоуметрии.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, корковый слой почки.

Abstract. Our objective was to study kidney microcirculation under tumour of kidneys with Laser Doppler floumetry and morphological investigations. We revealed considerable change of the microcirculation in the kidney cortex. Morphological investigations proves the data got under LDF.

Keywords: laser Doppler floumetry, microcirculation, kidney cortex.

Опухоли почки у взрослых составляют, по данным различных авторов, от 1 до 6 % всех злокачественных новообразований, встречающихся у человека [1, 2]. В последнее время отмечается тенденция к росту заболеваемости опухолями почек, что отчасти обусловлено широким внедрением в урологическую практику новых современных методов диагностики этих заболеваний [3–6]. Применение современного и высокоинформативного метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки гемодинамики почки с последующим морфологическим контролем в комплексе с традиционными методами обследования урологического больного представляет несомненный интерес.

Цель работы

Дать оценку состояния микроциркуляторного русла почек при опухолях почек с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии, провести сравнение показателей интраоперационной лазерной доплеровской флоуметрии с данными морфологических исследований микроциркуляторного русла почки.

Методика исследования

С целью изучения состояния микроциркуляции при гидронефрозе были обследованы 12 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении урологии Александрo-Мариинской Областной клинической больницы № 1 г. Астрахани в период с 2005 по 2007 г.

Для исследования микроциркуляции использовали лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-01, оснащенный одним излучателем – гелий-неоновым лазером с длиной волны 0,63 мкм.

Исследование почечной микроциркуляции осуществлялось во время операции в положении больного на боку непосредственно с поверхности нижнего полюса почки в течение трех минут.

В случаях, когда проводилась резекция почки, или нефрэктомия, были изготовлены гистологические препараты, окрашенные гематоксилин-эозином, импрегнированные азотно-кислым серебром по Кахалю-Фаворскому.

Статистическая обработка материала производилась с помощью программы MS Excel 2003 на ПЭВМ Pentium III – 1400 с использованием общепринятых методов.

Результаты исследования и их обсуждение

Группа больных с опухолями почек включала 12 пациентов, в том числе мужчин – четыре (33,4 %), женщин – восемь (66,6 %); соотношение мужчин и женщин 1:2. Возраст больных колебался от 51 до 68 лет. Средний возраст мужчин составил $66,5 \pm 2,5$ лет, женщин – $53,0 \pm 4,8$ лет. В исследование включались только больные с односторонним процессом при наличии обеих почек.

Контрольную группу составили 18 пациентов с диагнозом *неосложненный нефроптоз*, средний возраст которых $27,3 \pm 1,9$ лет.

В структуре новообразований почек преобладали злокачественные формы, установленные у 10 (83,4 %) больных. Доброкачественные новообразования почки были обнаружены у двух (16,6 %) пациентов и представлены крупной ангиомиолипомой и фибромой.

Гистологическое исследование выявило следующие формы рака почки: зернисто-клеточный рак (20 %); светлоклеточная аденокарцинома (70 %); переходноклеточная папиллома (10 %).

Анализ показателя микроциркуляции (ПМ) при опухолях почек свидетельствует о незначительном снижении показателей кожной и внутриорганной микроциркуляции относительно контрольной группы. При этом интраоперационные результаты у больных с опухолями почек ниже, чем у больных с неосложненным нефроптозом, хотя различия этих показателей недостоверны.

Кожные и почечные показатели среднего квадратического отклонения (СКО) при раке почки по сравнению с нефроптозом значительно ниже. Такая же тенденция наблюдается на стороне патологии в точке дзинь-мэнь ($p > 0,05$). Коэффициент вариации K_v в кожных точках до операции и в проекции нижнего полюса почки во время операции относительно контрольной группы пациентов снижен, что указывает на падение вариабельности колебаний в микроциркуляторном звене. При изучении индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) его достоверных отличий от контроля не выявлено.

В точке дзинь-мэнь отмечается снижение нейрогенного тонуса (НТ) относительно контроля, а в точке тэнь-шу – повышение миогенного тонуса (МТ). Вследствие этого показатель шунтирования превышает 1, а в почке во время операции повышается до 1,5, что указывает на возможное перераспределение кровотока по артериоло-венулярным анастомозам.

Максимальные амплитуды колебаний во всех диапазонах по отношению к контрольной группе изменялись в сторону умеренного уменьшения, в том числе и интраоперационные значения. По сравнению с контрольной группой пациентов при раке почки отмечаются максимальные амплитуды колебаний в нейрогенном диапазоне, а также повышение максимальные амплитуды колебаний микроциркуляции в дыхательном диапазоне (DA_{max}) до значений максимальные амплитуды колебаний микроциркуляции в миогенном

диапазоне (MA_{\max}). Это является проявлением венозного полнокровия в пораженной опухолью почке (рис. 1).

Нормированные показатели аналогичны абсолютным значениям. Преобладание нейрогенного диапазона над миогенным и приближение значения $DA_{\max}/ЗСКО \times 100\%$ к значениям $MA_{\max}/ЗСКО \times 100\%$ подтверждает предположение о венозном полнокровии почки при злокачественной опухоли в ней (рис. 2).

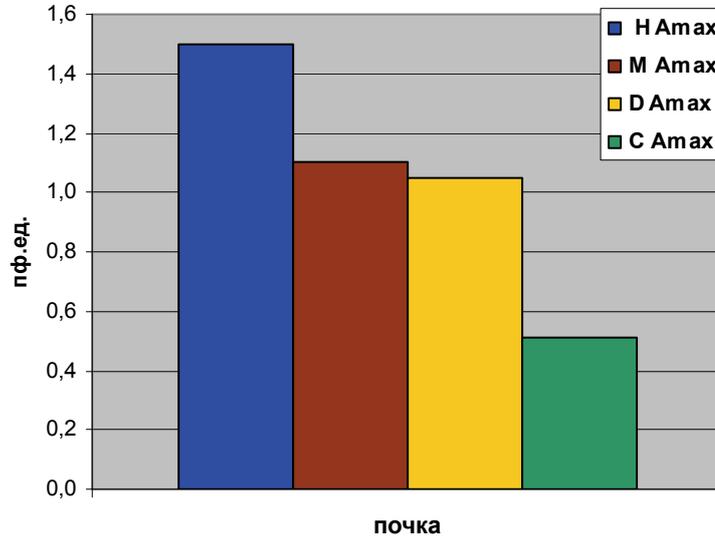


Рис. 1. Динамика показателя A_{\max} в различных волновых диапазонах

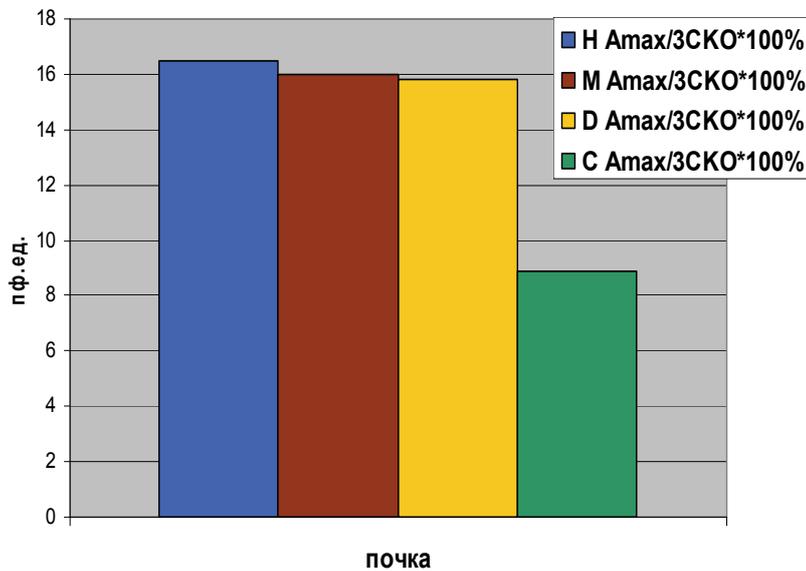


Рис. 2. Динамика показателя $A_{\max}/ЗСКО \times 100\%$ в различных волновых диапазонах

При анализе нормированных показателей по ПМ максимальные амплитуды колебаний с кожных точек соответствуют диапазонам интраоперационных значений. Полученные данные позволяют предположить, что в результа-

те повышения миогенного тонуса прекапилляров усиливается сопротивление в «нутритивном» звене. Вследствие включения артериоло-венулярных анастомозов происходит снижение кортикального кровотока. На фоне этого развивается венозное полнокровие почки. Вышеописанное подтверждается морфологической картиной (рис. 3).

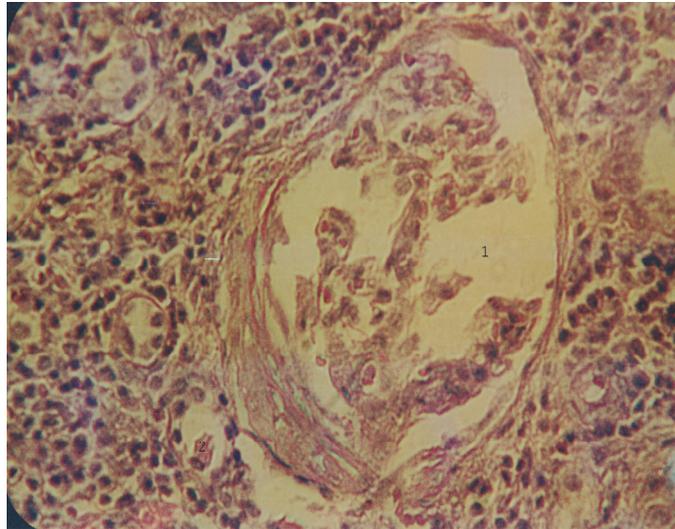


Рис. 3. Препарат почки больного Е., 42 года, с опухолью (*светло-клеточный рак*).
Ок. 20. Об. 20. Гематоксилин-эозин

Заключение

Таким образом, при опухолях почек меняется структура и функция системы микроциркуляции. Проведенное исследование позволяет охарактеризовать интраоперационную лазерную доплеровскую флоуметрию как дополнительный высокоинформативный метод ранней и дифференциальной диагностики функционального состояния микроциркуляторного русла почки, как надежный способ оценки степени поражения почки, активности процесса в ней, контроля и эффективности проводимой терапии.

Список литературы

1. **Ганзен, Т. Н.** Почечно-клеточный рак: Морфогенез, клинко-морфологическая характеристика, дифференциальная диагностика : дис. ... д-ра мед. наук / Ганзен Т. Н. – М., 1993.
2. **Матвеев, В. Б.** Рак почки / В. Б. Матвеев, М. И. Волкова // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. – № 14. – С. 1094–1099.
3. **Аляев, Ю. Г.** Рак почки : материалы пленума правления Всероссийского общества урологов : тез. докл. / Ю. Г. Аляев. – Кемерово, 1995. – С. 4–31.
4. **Игнашин, Н. С.** Визуализация в клинике / Н. С. Игнашин, С. И. Николаев, А. И. Демин // Урология и нефрология. – 1996. – № 8. – С. 43–47.
5. **Мухин Н. А.** Диагностика и лечение болезней почки: руководство для врачей / Н. А. Мухина, И. Е. Тареева, Е. М. Шилов, Л. В. Козловская. – М. : Гэотар-Мэдиа, 2008. – 382 с.
6. **Шимановский, Н. Л.** Применение магнитно-резонансной визуализации с контрастным усилением для диагностики заболеваний мочевыделительной системы / Н. Л. Шимановский, Ю. К. Наполов // Урология. – 2006. – № 6. – С. 3–95.

Асфандияров Фаик Растямович

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра урологии с курсом нефрологии,
Астраханская государственная
медицинская академия

E-mail: profasf@yandex.ru

Asfandiyarov Faik Rastyamovich

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of urology
and nephrology, Astrakhan State Medical
Academy

УДК 616.613-007.63-005:611.77-005

Асфандияров, Ф. Р.

Микроциркуляторное русло почек при опухолях почек по данным лазерной доплеровской флоуметрии и морфологического исследования / Ф. Р. Асфандияров // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 11–15.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ У СПОРТСМЕНОВ-БАСКЕТБОЛИСТОВ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ СОРЕВНОВАТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА

Аннотация. Проведена оценка количественных и функциональных показателей нейтрофилов периферической крови у спортсменов-баскетболистов двух возрастных групп на различных этапах соревновательного периода. Показано снижение в течение периода абсолютного количества нейтрофилов, значимое возрастание в них активности миелопероксидазы и снижение активности гидролитических ферментов, наиболее выраженные в старшей возрастной группе.

Ключевые слова: метаболизм нейтрофилов, баскетболисты, соревновательный период.

Abstract. The estimation of quantitative and functional indicators of neutrophils of peripheral blood at sportsmen-basketball players of two age groups at various stages of the competitive period is spent. Decrease during the period of absolute quantity at neutrophils, significant increase in them is shown activity of the myeloperoxidase and decrease in activity of hydrolytic enzymes (acid phosphatase and alkaline phosphatase), the most expressed in the senior age group.

Keywords: metabolism of neutrophils, basketballers, contest season.

Введение

В настоящее время существует мнение, что при предельных тренировочных и соревновательных нагрузках у спортсменов имеет место снижение показателей иммунитета [1, 2]. В 50–60-е гг. XX в. благодаря усилиям профессора Л. Я. Эберта (Челябинский медицинский институт) и профессора С. П. Летунова (ЦНИИФК) были проведены плановые многопрофильные исследования гуморального и клеточного звеньев систем иммунитета с разработкой иммунного «портрета» спортсмена. В последующем эти исследования были продолжены [3–5]. Полученные в результате данные показали зависимость ряда показателей иммунной системы от квалификации, возраста, специализации спортсмена, а также от уровня нагрузки и периода тренировочного процесса [6].

Если в подготовительном периоде обеспечивается становление различных сторон подготовленности спортсменов, переходный период характеризуется отдыхом и поддержанием тренированности на определенном уровне, то основной задачей соревновательного периода является, возможно, более полное использование достигнутого уровня специальной подготовленности. При этом установлено, что повышенные физические нагрузки и нервно-эмоциональное напряжение в этот период могут обуславливать угнетение иммунорезистентности организма [7, 8].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования была оценка функционального состояния нейтрофилов периферической крови (Нф) как основного компонента неспецифической резистентности организма у спортсменов-баскетболистов на различных этапах соревновательного периода.

1. Материал и методы исследования

В группу обследования входили юноши-баскетболисты 1986–1990 года (I экспериментальная группа) и 1992–1993 года рождения (II экспериментальная группа), мастера спорта, кандидаты в мастера спорта и спортсмены первого разряда. Контрольную группу составили юноши того же возраста, не занимающиеся спортом.

В Нф цитохимически определяли уровень миелопероксидазы (МПО) [9], содержание катионных белков (КБ) [10], уровень кислой фосфатазы (КФ) [11] и щелочной фосфатазы (ЩФ) [12].

Результаты выражали в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК). Обследование проводили на начальном этапе, в середине и на заключительном этапе соревновательного периода. Распределение полученных данных позволило использовать при статистической обработке критерий Стьюдента.

2. Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что наиболее значительно на различных этапах соревновательного периода изменяется относительное количество нейтрофилов у спортсменов I экспериментальной группы. Резко повышенное на начальном этапе количество Нф понижается ниже уровня контроля в середине и вновь возрастает на заключительном этапе соревновательного периода (рис. 1).

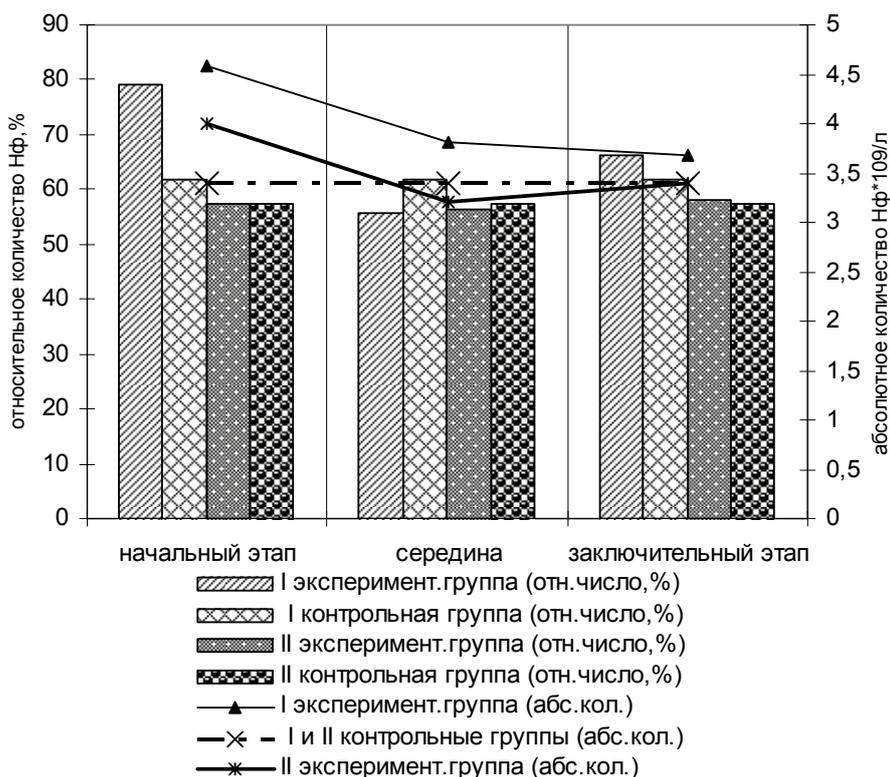


Рис. 1. Абсолютное ($10^9/л$) и относительное (%) количество нейтрофилов у баскетболистов на различных этапах соревновательного цикла

Абсолютное количество Нф при этом монотонно понижается в течение всего соревновательного периода. Угнетение иммунорезистентности, снижение общего количества лейкоцитов в соревновательном периоде было показано в ряде исследований [8, 13, 14], хотя данные о количестве Нф при этом были противоречивыми.

Показатели метаболической активности Нф на различных этапах соревновательного периода представлены в табл. 1, 2.

Из данных табл. 1 следует, что активность МПО в Нф у спортсменов I экспериментальной группы на начальном этапе и в середине периода несколько ниже, чем в контроле, и значимо возрастает даже по сравнению с контролем на заключительном этапе. У спортсменов II экспериментальной группы активность МПО значимо снижается в середине соревновательного периода, оставаясь на начальном и заключительном этапах соизмеримой с контролем.

Уровень КБ в Нф у спортсменов I экспериментальной группы на начальном этапе был ниже, а в середине и на заключительном этапе значимо выше, чем, в контрольной группе. У спортсменов II экспериментальной группы уровень КБ в Нф изменялся волнообразно, оставаясь, однако, на всех этапах периода значимо ниже контрольного.

Таким образом, активность кислородзависимой и кислороднезависимой бактерицидных систем в Нф у баскетболистов изменяется в течение соревновательного периода. Динамика изученных показателей зависит также от возраста спортсменов.

Активность КФ в Нф спортсменов I экспериментальной группы была значимо снижена по сравнению с контролем на начальном периоде, резко возрастала в середине и вновь снижалась на заключительном этапе соревновательного периода. Активность КФ в Нф спортсменов II экспериментальной группы была несколько повышена на начальном этапе и в середине соревновательного периода. Таким образом, изменения активности гидролитических ферментов Нф в течение соревновательного периода были неоднозначными и более выраженными у спортсменов I экспериментальной группы.

На сегодня нет единой точки зрения относительно функционального состояния Нф у спортсменов в соревновательном периоде. В целом авторы сходятся во мнении, что физические нагрузки обладают дозозависимым эффектом на иммунную систему: до определенного уровня они либо не влияют, либо стимулируют иммунитет. Только при длительных и интенсивных нагрузках отмечается их негативное влияние на иммунную систему спортсмена [14, 15].

В то же время данные ряда авторов свидетельствуют о том, что нарушение фагоцитарной (переваривающей) активности Нф на фоне роста напряженности в клетке окислительно-восстановительных процессов может свидетельствовать о неадекватности нагрузки [16]. Таким образом, в соревновательном периоде у баскетболистов, несмотря на то, что тренировочная нагрузка по сравнению с подготовительным периодом небольшая (2–3 тренировки в недельном цикле с целью поддержания функционального уровня), на основании динамики показателей Нф можно предполагать значимое изменение их функционального состояния по сравнению с контролем. Более выраженные изменения имели место у спортсменов старшей возрастной группы.

Таблица 1
Активность МПО и уровень КБ в Нф баскетболистов на разных этапах соревновательного периода

Группа обследуемых	Этапы соревновательного периода					
	Активность миелопероксидазы			Уровень катионных белков		
	Начальный этап	Середина	Заключительный этап	Начальный этап	Середина	Заключительный этап
I экспериментальная группа	0,88 ± 0,201	0,99 ± 0,103	1,53 ± 0,125*	0,78 ± 0,063'	1,29 ± 0,049*	1,36 ± 0,059'
I контрольная группа	1,13 ± 0,103					
II экспериментальная группа	1,82 ± 0,126	1,36 ± 0,156*	1,77 ± 0,070'	1,12 ± 0,064'	0,93 ± 0,049*	1,60 ± 0,036*
II контрольная группа	1,69 ± 0,078					

Примечание. * – значения, статистически значимо отличающиеся от контроля; ' – значения, статистически значимо отличающиеся от данных на предыдущем этапе.

Таблица 2
Активность ЩФ и КФ в Нф баскетболистов на разных этапах соревновательного периода

Группа обследуемых	Этапы соревновательного периода					
	Активность щелочной фосфатазы			Активность кислой фосфатазы		
	Начальный этап	Середина	Заключительный этап	Начальный этап	Середина	Заключительный этап
I экспериментальная группа	0,89 ± 0,062	1,31 ± 0,207	0,65 ± 0,104*	0,89 ± 0,055*	2,17 ± 0,111*'	0,38 ± 0,047*'
контроль I экспериментальной группы	0,98 ± 0,156					
II экспериментальная группа	0,83 ± 0,088	0,83 ± 0,064	0,082 ± 0,094	1,15 ± 0,0051*	1,19 ± 0,117*	0,81 ± 0,091
контроль II экспериментальной группы	1,06 ± 0,101					

Примечание. * – значения, статистически значимо отличающиеся от контроля; ' – значения, статистически значимо отличающиеся от данных на предыдущем этапе.

Выводы

1. В течение соревновательного периода у спортсменов-баскетболистов происходит значимое снижение как абсолютного, так и относительного количества Нф.

2. Изменение количества Нф сопровождается усилением в них напряженности окислительно-восстановительных процессов и нарушением фагоцитарной (переваривающей) активности.

3. Наблюдаемые изменения функционального состояния Нф позволяют предполагать снижение неспецифической резистентности у спортсменов-баскетболистов в соревновательном периоде.

Список литературы

1. **Волков, В. Н.** Иммунология спорта / В. Н. Волков, А. П. Исаев, С. В. Баженова // Теория и практика физической культуры. – 1995. – № 10. – С. 12–17.
2. **Эберт, Л. Я.** Состояние иммунного статуса как показатель адекватности тренировочных нагрузок функциональным возможностям спортсменов / Л. Я. Эберт, А. П. Исаев, В. А. Колупаев // Теория и практика физической культуры. – 1993. – № 11–12. – С. 20–22.
3. **Аронов, Г. Е.** Влияние физических нагрузок различной интенсивности на состояние иммунологической реактивности / Г. Е. Аронов, Н. И. Иванова, М. И. Козлов // Иммунология и аллергология. – Киев, 1986. – Вып. 20. – С. 46–79.
4. **Исаев, А. П.** Исследование активности показателей кровообращения у перспективных спортсменов / А. П. Исаев, В. В. Янчик // Проблемы оптимизации учебно-воспитательного процесса в ИФК : материалы научно-метод. конф. – Челябинск, 1994. – Вып. 4. – С. 8–11.
5. **Колупаев, В. А.** Влияние интенсивной двигательной деятельности на показатели хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови / В. А. Колупаев, А. В. Окишор, Д. А. Дятлов // Теория и практика физической культуры и спорта. – 2000. – № 4. – С. 13–15.
6. **Платонов, В. Н.** Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения // В. Н. Платонов. – Киев : Олимпийская литература, 2004. – 88 с.
7. **Горулев, П. С.** Женская тяжелая атлетика: проблемы и перспективы / П. С. Горулев, Э. Р. Румянцева. – М., 2004. – 199 с.
8. **Коган, О. С.** Особенности иммунорезистентности организма представителей циклических видов спорта в различные периоды тренировочного процесса / О. С. Коган, О. В. Савельева // Теория и практика физической культуры. – 2009. – № 1. – С. 31–36.
9. **Карпищенко, А. И.** Медицинские лабораторные технологии : справочник / А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1999. – 656 с.
10. **Шубич, М. Г.** Выявление катионного белка в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего / М. Г. Шубич // Цитология. – 1974. – Т. 16. – № 10. – С. 1321–1322.
11. **Шубич, М. Г.** Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и патологии / М. Г. Шубич, Б. С. Нагоев. – М. : Медицина, 1980. – 224 с.
12. **Шубич, М. Г.** О специфичности цитохимического выявления кислой фосфатазы в нейтрофильных лейкоцитах / М. Г. Шубич, И. В. Нестерова // Лаб. дело. – 1980. – № 3. – С. 150–154.
13. **Исаев, А. П.** Физиология иммунной системы спортсменов / А. П. Исаев, С. А. Личагина, А. С. Аминов. – Челябинск : ЮУрГЦ, 2004. – 199 с.

14. **Аронов, Г. Б.** Иммунологическая реактивность при различных режимах физических нагрузок / Г. Б. Аронов, Н. И. Иванова. – Киев : Здоров'я, 1986. – 97 с.
15. **Рыкова, М. П.** Адаптационные возможности системы иммунитета человека в условиях силовых тренировок / М. П. Рыкова, Е. Н. Антропова, О. Л. Виноградова, И. М. Ларина // Физиология человека. – 2007. – Т. 33. – № 1. – С. 101–108.
16. **Сухарев, А. Г.** Ферментативная активность лейкоцитов крови как критерий функционального состояния организма при выполнении физических нагрузок / А. Г. Сухарев, Л. А. Симонова // Гигиена и санитария. – 1977. – № 3. – С. 56–59.

Генинг Татьяна Петровна

доктор биологических наук, профессор,
заведующая кафедрой физиологии
и патофизиологии, Ульяновский
государственный университет

E-mail: Naum-53@yandex.ru

Gening Tatyana Petrovna

Doctor of biological sciences, professor,
head of sub-department of physiology and
pathophysiology,
Ulyanovsk State University

Гришина Елена Игоревна

аспирант, Ульяновский
государственный университет

E-mail: gagegaga@mail.ru

Grishina Elena Igorevna

Postgraduate student,
Ulyanovsk State University

Абакумова Татьяна Владимировна

кандидат биологических наук, ассистент,
кафедра физиологии и патофизиологии,
Ульяновский государственный
университет

E-mail: taty-abakumova@yandex.ru

Abakumova Tatyana Vladimirovna

Candidate of biological sciences, assistant,
sub-department of physiology and patho-
physiology,
Ulyanovsk State University

Генинг Снежанна Олеговна

студент, Ульяновский
государственный университет

E-mail: digitally_bright@bk.ru

Gening Snezhanna Olegovna

Student, Ulyanovsk State University

УДК 612.017.2

Генинг, Т. П.

Неспецифическая резистентность у спортсменов-баскетболистов на различных этапах соревновательного периода / Т. П. Генинг, Е. И. Гришина, Т. В. Абакумова, С. О. Генинг // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 16–21.

3D-РЕКОНСТРУКЦИЯ АНАТОМИЧЕСКИХ СТРУКТУР В СИСТЕМАХ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ

Аннотация. Рассматривается кибернетический подход при реконструкции анатомических структур на примере черепа человека. На его основе была разработана технология интерактивной 3D-реконструкции сложных форм археологической керамики по их фрагментам. Реализация предложенных алгоритмов интерактивного моделирования различных форм с реалистичным представлением позволяет использовать полученные решения в археологической антропологии, криминалистике, в черепно-лицевой, ортопедической хирургии, в учебно-образовательном процессе и т.д.

Ключевые слова: виртуальные системы, программные системы и модели, информационно-измерительные системы, физиология и медицинская наука.

Abstract. We consider the cybernetic approach to the reconstruction of anatomical structures, taking for example of the human skull. On this basis, we developed the technology for interactive 3D reconstruction of complex shapes of archaeological ceramics by their fragments. Implementation of the proposed algorithms for interactive simulation of various forms with a realistic representation allows us to use the obtained results in archaeological anthropology, criminology, in cranio-facial, orthopedic surgery, in the teaching-learning process, etc.

Keywords: virtual environments, programming systems and models, information-measuring systems, physiology and medical science.

Проблема достоверности и верификации восстановленных пространственных форм по ее фрагментам является достаточно актуальной задачей современных информационных технологий в области медико-биологических приложений. В настоящее время существует большое количество подходов для реализации трехмерного моделирования различных анатомических структур. Но вместе с тем большинство из предложенных методов основываются на геометрических особенностях объектов исследований, и в памяти компьютера такие модели обычно хранятся в векторной форме, т.е. в виде координат совокупности точек, задающих элементы модели. Например, восстановление черепа по фрагментам традиционно производится по геометрическим характеристикам: размерам, форме и изгибу фрагментов костей. В более сложных моделях, например в задачах черепно-лицевой реконструкции [1], ряд подходов определяется способами задания поверхностей: сплайновые [2], сеточные [3], NURBS [4], используют расчленение поверхности на составные части [5], либо представляют отдельные в функциональном отношении геометрические элементы [6] и др.

Вместе с тем следует указать на один существенный недостаток перечисленных подходов: несвязанность модели с реальным объектом. Заложённая программная аппроксимация модели реконструкции нередко несет в себе элементы индивидуальной художественной доработки реставратора, искажающей результаты исследований. В некоторой степени эта проблема решается в последние годы. Так, в опубликованной в 2005 г. статье в журнале «Forensic Science International» приводится разработка лабораторией FBI (US)

принципиально новой системы реконструкции лица по целому черепу или его фрагментам [7]. Система получила название RE/FACE (reality enhancement/facial approximation by computational estimation – увеличение реалистичности/реконструкция лица методом компьютерной оценки). RE/FACE позволяет с высокой точностью реконструировать лица при наличии только части черепа или в случае его сильного повреждения. Разработанная система работает только с компьютерными томограммами и не требует проведения ручных измерений, так как использованный в системе алгоритм исключает влияние реставратора на конечный результат. К сожалению, предложенная система направлена на решение узкоспециализированных криминалистических задач. В ситуациях, когда имеется массовый фрагментированный антропологический материал, такая система не способна его обработать.

Представленный ниже подход предполагает более тривиальное решение при реконструкции анатомических структур на примере черепа человека.

Традиционно в краниологии череп восстанавливают по данным о горизонтальных сечениях. Наиболее информативные горизонтальные сечения строятся по девяти антропометрическим точкам: верхушечная (vertex, ve), надпереносье (glabella, gl), затылочная (opisthokranion, op), теменная (eurion, eu), ушная (porion, po), подносовая (subnasale, sn), ротовая (stomion, st), энтокантион (entocantion, en), подбородочная (gnathion, gn). Однако для построения верификационной модели черепа этих сечений явно недостаточно, но и избыточное число построений ведет к неоправданной сложности. Поэтому нужны только необходимые априорные сечения.

При реконструкции черепа основную сложность представляет, прежде всего, отсутствие необходимых частей (фрагментов), посмертная деформация черепа (расхождение стреловидного шва), а также всевозможные деформации и разрушения, связанные с внешними воздействиями (термические, химические, механические и др.). Учесть при этом все многообразие связей внешней формы черепа с его внутренним строением [8] и условиями его функционирования (реакция на внешние и внутренние воздействия) достаточно сложно, но необходимо. В то же время возникает парадоксальная ситуация, когда высокая раздробленность и массовая фрагментарность антропологического материала приводит не к усложнению проблемы, а к обратному эффекту, связанному с решением задачи хорошо апробированными методами смежных наук – методом конечных элементов (рис. 1).

Метод конечных элементов на основе матричных расчетов механических конструкций, рассматриваемый сегодня как универсальное средство решения различных модельных представлений, описываемых уравнениями математической физики в частных производных, широко используется в системах автоматизированного проектирования (САПР) [9]. Одна из особенностей данного метода заключается в том, что акцент смещен скорее на интегральной формулировке анализируемого явления, чем на дифференциальной форме, которую представляют уравнения в частных производных в граничных условиях. В основе метода заложен базис в определении способа разбиения области на подобласти (конечные элементы) без перекрытия и пересечения, как для плоских, так и для объемных тел. Аналогия в случае фрагментированного антропологического материала на примере черепа человека вполне очевидна. Однако геометрическая реконструкция методом конечных элементов, осуществляемая с помощью кусочно-непрерывной функции, носит при-

ближенный характер. Вместе с тем механизм таких решений достаточно прост и надежен, полностью поддается автоматизации как в двумерном (в случае селекции фрагментов), так и в трехмерном случаях (при верификации модели). Автоматизация, как необходимый фактор исследовательского процесса в случаях обработки массового фрагментированного материала здесь очень важна.

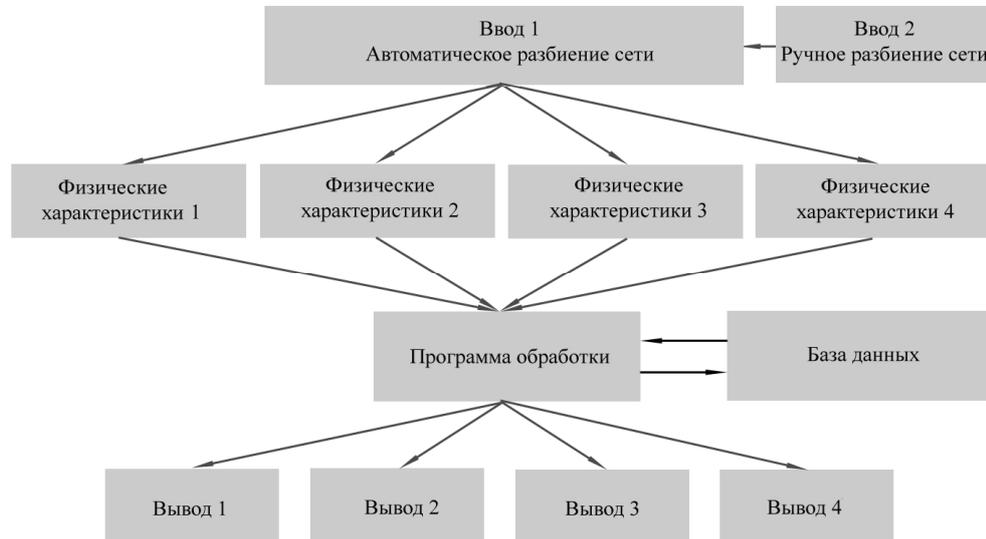


Рис. 1. Схема междисциплинарной обработки фрагментированного антропологического материала по методу конечных элементов

Внешние оптико-геометрические характеристики фрагментов черепа приносят достаточную информацию, которая определяется геометрическими особенностями фрагмента. При анализе границ парные фрагменты подбираются по совпадающим длинам сторон полигонов, аппроксимирующих границы. Используемая при этом система оптико-геометрического синтеза основывается на иерархическом упорядочении эвристик поиска комплементарных пар [10]. Физические размеры материала фрагментов (такие как толщина) должны совпадать у парных фрагментов. Ограничения на оптико-геометрическую обработку могут быть связаны с размерами фрагмента. По результатам предварительного исследования антропологического материала, проведенного в конце мая 2010 г., размеры фрагментов при стереофотограмметрической съемке не должны быть пространственной структурой менее $3 \times 3 \times 3$ мм. Дополнительными диагностическими критериями, которые могут быть использованы на этапе селекции и определения принадлежности фрагментов к конкретному объекту (черепу), может выступать информация о микротекстуре поверхности костного материала и внутренние особенности сложения рельефа или «рисунок» черепа. Здесь наблюдается очевидная параллель с системой оптико-геометрического синтеза, используемого при обработке фрагментов археологической керамики [11]. Там в качестве атрибутивной информации для восстановления формы сосуда по его фрагментам использовался декор и трасологический след, оставленный инструментом при обработке поверхности гончарного изделия. Для восстановления формы гончар-

ной посуды по ее фрагментам в такой системе использовалась формализация некоторых эвристик, относящихся к качественному анализу формы трасологических образований с помощью виброакустических методов, которые позволили добиться превосходных результатов [12].

Вместе с тем в случае многочисленности и многоуровности исследуемого антропологического материала с высокой частотой фрагментации (что в последние годы стало нормой при исследованиях групповых могильников и братских захоронений), работа системы оптико-геометрической обработки значительно затруднена. Существенной проблемой становится селективный отбор фрагментов и их принадлежность к конкретному объекту, а также отсутствие ключевых фрагментов, приводящее к невозможности просчета всех вариантов комбинаций, образующих исходную модель. В таких случаях наиболее действенным решением является введение дополнительной априорной информации – мультиспектральных характеристик.

Мультиспектральные характеристики фрагментов дают большую часть атрибутивной информации, и при сопоставлении фрагментов выборка производится на основе измерения коэффициентов излучения и коэффициентов отражения (для спектрального распределения при температуре T_0) исследуемого объекта [13]. Для измерения теплофизических характеристик различных объектов обычно применяется мультиспектральная стереокамера. Мультиспектральная стереокамера, как правило, представляет собой стереофотограмметрическую информационно-измерительную систему, оснащенную двумя ПЗС-матрицами (прибор с зарядовой связью – ПЗС), которая позволяет вести наблюдение одновременно в видимой и ближней части инфракрасного спектра и предоставляет ощутимые преимущества во многих сферах, где используется техническое зрение. Неоспоримость применения данной технологии при решении экспертных задач идентификации антропологического материала вполне очевидна: решается не только проблема индивидуальной селекции отдельного фрагмента, его принадлежности к тому или иному черепу, но и производится стереофотограмметрическая съемка атрибутивных признаков фрагмента для последующего использования в реконструкционной модели (рис. 2).

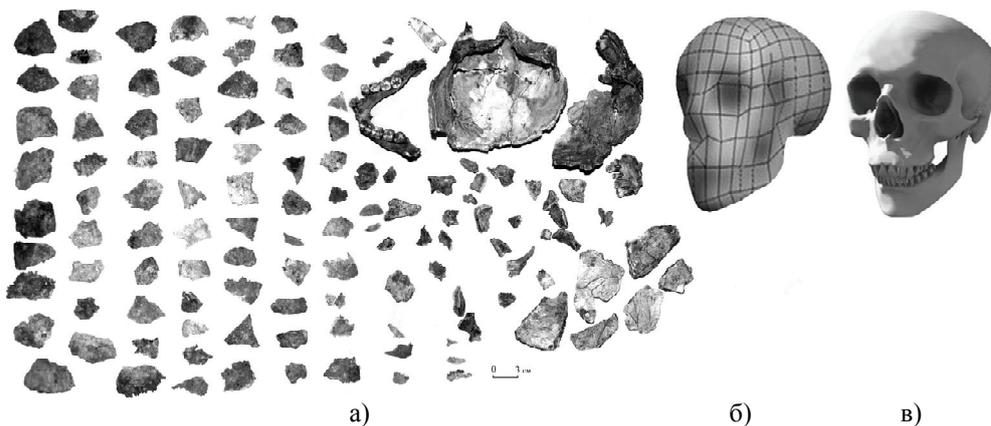


Рис. 2. Реконструкция черепа человека по его фрагментам:

а – фрагментированный антропологический материал; б – сеточная виртуальная модель черепа; в – полная реконструкция черепа (компьютерная модель)

Использование мультиспектральной информационно-измерительной системы способствует более точному опознаванию оптико-геометрических, теплофизических и иных характеристик, позволяет получать синхронные изображения антропологических объектов в различных зонах спектра. Результатом сегментации стереоизображения исследуемых фрагментов является получение последовательности образов. При этом на этапе построения аналитического описания для каждого образа рассчитывается свой набор классификационных признаков. В рассматриваемом подходе к пространственным признакам относятся значения коэффициентов формы объекта, его характеристики внутренней конфигурации, характеристики контура и поверхностного рельефа. К спектральным признакам классификации относятся значения средней яркости объекта распознавания и его гистограммные спектральные характеристики.

Рассмотренный подход реализован с помощью программного инструментария 3D VIA Virtools, имеющего в своем составе ряд модулей, которые позволяют использовать его в качестве инструментария и среды разработки для создания виртуальных миров и real-time интерактивной графики: систем виртуальной реальности и тренажеров, для сценарного моделирования и планирования, виртуального тестирования, в научных и образовательных приложениях и т.д. Дополнительно для обработки стереофотограмметрической информации использовался программный комплекс PHOTOMOD фирмы «Ракурс».

Работа осуществляется следующим образом: предварительно очищенные фрагменты черепа раскладывают на ровной поверхности так, чтобы они не затеняли друг друга при проведении стереосъемки. С помощью мультиспектральной стереокамеры производится съемка в видимом и инфракрасном диапазонах электромагнитных волн. Полученные стереопары вводятся в компьютер для обработки, редактирования и преобразования в трехмерные данные. Производится селекция фрагментов, определяются местоположения характеристических точек. На следующем этапе решается оптимизационная задача – адаптация базовой модели, согласно выделенным точкам и с учетом антропометрических ограничений и геометрии фрагментов. На заключительном этапе программа сравнивает полученную трехмерную модель с моделями из базы данных, которые соответствуют определенным категориям, а также степень верификации данного события.

Базовый состав информационно-измерительного комплекса выглядит следующим образом: мультиспектральная стереокамера; персональный компьютер; интерактивная доска; виртуальный шлем или мультимедийный проектор; устройство ввода стереокадров в компьютер (стереофрейм-граббер); программное обеспечение.

Таким образом, предложенный подход при 3D-реконструкциях антропологического материала на примере восстановления черепа человека с помощью междисциплинарных технологий касается не всех аспектов решения проблемы, тем не менее отражает реальную динамику и перспективу развития данного направления в области медико-биологических приложений.

Список литературы

1. **Гришин, А. А.** Пластическая реконструкция внешности по черепам из погребений Пензенской области / А. А. Гришин, О. А. Калмина // Археология восточ-

- ноевропейской лесостепи : материалы II Международной научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения М. Р. Полесских. – Пенза, 2008. – Вып. 2. – Т. 2. – С. 192–203.
2. Моделирование лица с использованием Patch. – URL: <http://render.ru/tutor/max>
 3. Моделирование головы в REAL 3D. – URL: www.real3d.ru
 4. Хейз, Д. Моделирование головы с использованием NURMS / Д. Хейз. – 1999. – URL: <http://ilimax.narod.ru>
 5. Козлов, Л. А. Подходы к моделированию лица человека / Л. А. Козлов // Антропологическая реконструкция : сборник статей. – М. : АН СССР, 1991. – С. 129–147.
 6. Ratner, P. Face Animation / P. Ratner, 1999. – URL: www.highend3d.com/maya/tutorials/peter
 7. Turner, W. D. A novel method of automated skull registration for forensic facial approximation / W. D. Turner [et al.] // Forensic Science International. – 2005. – V. 154. – P. 149–158.
 8. Николенко, В. Н. Соразмерность большого затылочного и позвоночных отверстий С1–С2 как проявление моделирующего эффекта биомеханики вертебробазилярной области / В. Н. Николенко, В. С. Сперанский, О. В. Калмин, С. В. Капралов, Е. А. Анисимова // Проблемы современной краниологии : материалы научной конференции, посвященной 50-летию создания краниологической коллекции имени проф. Б. А. Долго-Сабурова. – СПб., 1993. – С. 37–38.
 9. Быков, В. П. Методическое обеспечение САПР в машиностроении / В. П. Быков. – Л. : Машиностроение, 1992. – 255 с.
 10. Грибов, Ю. Д. Система синтеза мозаичных изображений в классе систем, основанных на знаниях / Ю. Д. Грибов // Материалы научно-технич. конф. МГИЭМ. 2005. – URL: www.miem.edu.ru/conf/sdud/2005-1.php
 11. Гаврилова, Е. А. Музейные технологии: информационные подходы при реконструкции сосудов / Е. А. Гаврилова, Р. А. Сингатулин // Археология восточно-европейской лесостепи : сборник материалов. – Пенза : ПГПУ, 2008. – Вып. 2. – Т. 1. – С. 241–245.
 12. Сингатулин, Р. А. Практическая палеофонография. Технологии и результаты применения / Р. А. Сингатулин. – Саратов : ПКИ, 2007. – 96 с.
 13. Госсорг, Ж. Инфракрасная термография. Основы, техника, применение / Ж. Госсорг. – М. : Мир, 1988. – 416 с.

Калмина Ольга Анатольевна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра анатомии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет

E-mail: okalmina@gmail.com

Kalina Olga Anatolievna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of human
anatomy, Medical Institute,
Penza State university

Калмин Олег Витальевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет

E-mail: ovkalmin@gmail.com

Kalmin Oleg Vitalyevich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of human anatomy,
Medical Institute, Penza State university

Сингатулин Рустам Адыгамович

кандидат исторических наук, доцент,
кафедра информационных систем
и технологий в обучении, заведующий
лабораторией информационных
технологий в гуманитарных
и естественно-научных исследованиях,
Педагогический институт, Саратовский
государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского

E-mail: sarch@yandex.ru

Singatulin Rustam Adygamovich

Candidate of historical sciences, associate
professor, sub-department of information
systems and technology of education, head
of laboratory of information technologies in
humanitarian and fundamental research,
Pedagogical Institute, Saratov State Univer-
sity named after N. G. Chernyshevsky

УДК 61:007; 004.9

Калмина, О. А.

3D-реконструкция анатомических структур в системах виртуальной реальности / О. А. Калмина, О. В. Калмин, Р. А. Сингатулин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 22–28.

УДК 616.132.2-002-08:616-092.18:612.08

А. Т. Маншарипова, А. С. Джакупова, Л. Е. Токешова,
Д. П. Сафонов, З. А. Булентаева, Е. Е. Гриневич

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Аннотация. Изучено влияние стероидных гормонов и показателей свободно-радикальных реакций на апоптоз кардиомиоцитов при коронарной недостаточности у крыс. Выявлено, что при коронарной недостаточности имеется дисбаланс гормонов коры надпочечников и свободно-радикальных процессов кардиомиоцитов, которые вызывают процесс апоптоза кардиомиоцитов.

Ключевые слова: апоптоз, кардиомиоциты, кортикостерон, иммуногистохимия.

Abstract. Apoptosis of cardiomyocyte in coronary insufficiency decreases the quantity of viable cardiomyocyte. This leads to decrease in cardiac contractility and progression of cardiac insufficiency. In our research influence of steroid hormones and parameters of free - radical reactions on apoptosis of cardiomyocyte is investigated at coronary insufficiency at rats. It is revealed, that at coronary insufficiency is present disbalance hormones of a bark of adrenal glands and free-radical processes cardiomyocytes which cause process the apoptosis of cardiomyocyte.

Keywords: apoptosis, cardiomyocytes, corticosteron, immunohistochemistry.

Сердечно-сосудистые заболевания являются актуальными в силу своего ощутимого социально-экономического ущерба обществу. В связи с этим возрастает роль и значение исследований по разработке научно-обоснованных фундаментальных исследований ишемической болезни сердца (ИБС).

В настоящее время существует многочисленные теории механизмов развития ИБС. Одним из возможных механизмов патогенеза заболевания может быть процесс клеточного апоптоза. Апоптоз – это процесс программируемой клеточной гибели, альтернативный некрозу. С помощью апоптоза клетки прекращают свое существование при различных физиологических и патологических процессах [1]. Предполагается, что выбор направления сигнализации в сторону апоптоза клетки в большей степени зависит от белка Р53 и Bcl-2 [2]. В настоящее время интенсивно исследуются процессы апоптоза клеток при развитии ИБС [3]. Так, имеются научные обобщения в области изучения апоптоза кардиомиоцитов при сердечной недостаточности. В них показано, что апоптоз является важным компонентом гибели кардиомиоцитов и во многом определяет нарушения сократительной функции миокарда [4, 5].

Известно, что основными триггерными факторами запуска апоптоза клеток является дисбаланс свободно-радикальных реакций, увеличение стрессовых нагрузок на организм [6]. Однако работы по изучению стрессовых гормонов на развитие процесса апоптоза кардиомиоцитов при коронарной недостаточности до сих пор не были проведены.

Наиболее перспективным в решении вопроса коррекции процесса апоптоза кардиомиоцитов при коронарной недостаточности, вызванной длительным стрессом, может оказаться мицеллярная форма органического нитрата. Известно, что мицеллы могут долго сохранять высокий уровень концентрации лекарственных препаратов в крови, а также ограничивают метаболизм препарата до попадания его внутрь клетки [7]. Поэтому мицеллы из фосфати-

дилинозитола, нагруженные изосорбидом динитратом, могут оказывать существенное влияние на процесс апоптоза кардиомиоцитов. Вместе с тем изучение влияния мицеллярной формы изосорбида динитрата на процессы апоптоза клеток до сих пор не проводилось.

Целью исследования явилось изучение процесса апоптоза клеток и путей его коррекции у животных с коронарной недостаточностью.

Материалы и методы исследования

Для исследования было использовано 35 беспородных крыс-самцов весом 200–250 г, приобретенных в виварии НИИОРиО МЗ РК. У 20 животных с помощью стресса по Ф. З. Меерсону [8] была вызвана коронарная недостаточность (группа 1). Контрольную группу составили 15 крыс-самцов с массой 200–250 г, содержащихся на одной диете, при комнатной температуре, в аэрируемых клетках, в одинаковых с опытными животными условиях, не подвергавшихся стрессовым воздействиям. Опыты проводились в осенне-зимний период в экспериментальной лаборатории НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК. Экспериментальные работы на лабораторных животных проводились в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных для научных целей.

Гистологические исследования ткани миокарда – окраски гематоксилин-эозином проводили по стандартным методикам. Апоптоз в кардиомиоцитах определялся с помощью TUNEL-метода [9]. Для определения апоптоза *in situ* готовили парафиновые срезы. После депарафинизации и регидротации срезы помещались в 3 % раствор H_2O_2 в метаноле на 15 мин. После промывки срезов проводился ретривинг антигенов в течение 20 мин в кипящем 10 mM цитратном буфере (pH 6,0) с последующим медленным остыванием. Неспецифическое авидин/биотин связывание подавлялось авидин/биотин блоком (Vector, USA) по 15 мин в каждом растворе. Неспецифическое белковое связывание подавлялось 0,03 % раствором казеина в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем срезы инкубировались в первичных антителах в разведении 1:400. После промывки образцов в растворе PBS-T они инкубировались со вторичными антителами в разведении 1:400 в течение 1 ч. Визуализацию проводили с использованием стрептавидина, конъюгированного с пероксидазой (Dako USA) и диаминобензидина (Dako USA) в качестве субстрата. Клетки, окрашенные в черный цвет, оценивали как апоптозопозитивные клетки. Апоптотический индекс ткани миокарда рассчитывали как отношение числа позитивно окрашенных ядер к общему числу кардиомиоцитов. Подсчеты производились в 20 произвольных выбранных полях зрения при увеличении $400\times$ [10]. Исследования выполнены на микроскопе «Leica DM4000B» с объективом полуахроматическим/Fluotar, цифровой видеокамерой «Leica DFC 320» и разрешением 7,2 Мр фирмы «Leica Microsystems». Уровни общего и свободного кортикостерона крови высчитывали методом [11] в модификации. Определение продуктов свободно-радикальных реакций производили на ЭПР-спектрометре фирмы «Bruker» (Япония) [12]. Кровь и ткань на исследования брали при декапитации животных. Кровь подвергали лиофильной сушке. После лиофилизации биологических образцов изучали концентрации свободных радикалов кислорода методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектметрия) при тем-

пературе жидкого азота минус 196 °С. Содержание вещества в лиофилизате определяли методом ЭПР-спектроскопии с помощью спин-ловушки диэтилдитиокарбамата натрия (Sigma) в дозе 0,35 мг на 200 мкл крови.

Полученные при исследовании данные были подвергнуты математической обработке методом вариационной статистики с определением для каждого показателя средней величины (M), ошибки средней (m) и критерия t -Стьюдента с помощью пакета прикладных программ Windows (Excel – U.8.0). В качестве статистической значимости различий использовался уровень значимости $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Известно, что индукторами апоптоза могут являться стероидные гормоны, которые воздействуют на ядро клетки и приводят к запуску апоптоза клеток [1]. Результаты исследования показали (табл. 1), что уровень как свободного, так и общего кортикостерона крови у животных с коронарной недостаточностью был (в 1,3 и 1,5 раза соответственно) выше по сравнению с аналогичными данными животных контрольной группы, $p < 0,05$.

Таблица 1

Показатели свободного и общего кортикостерона крови животных с коронарной недостаточностью ($M \pm m$, нг/л)

Показатель	Контрольная группа, $n = 15$	Группа 1, $n = 20$	Достоверность различий
Свободный кортикостерон	40439,5 ± 2612,7	52681,3 ± 1768,1	$p < 0,05$
Общий кортикостерон	132584,2 ± 11612,4	196475,8 ± 12535,7	$p < 0,05$

Примечание. p – достоверность различий показателей между группами.

Повышение уровня стероидного гормона крови у животных в условиях стресса свидетельствовало о наличии триггерного фактора активации апоптоза клеток [2].

Исследование показателей свободно-радикальных реакций крови животных со стрессом показало следующее. В крови животных со стрессом достоверно повышались концентрации супероксиданиона, гидроксил радикала (в 2,5 раза), ксантинооксидазы (в 2,1 раза), пероксинитрита (в 4,5 раза), а также понижались уровни оксида азота (в 4,8 раза) и супероксиддисмутазы (в 2 раза) по сравнению с аналогичными данными животных контрольной группы.

Результаты изучения показателей свободно-радикальных реакций ткани миокарда показали следующее. В ткани миокарда животных со стрессом были достоверно повышены концентрации супероксиданиона (в 2,7 раза), гидроксил радикала (в 2,4 раза), ксантинооксидазы (в 2,6 раза), пероксинитрита (в 3,5 раза), а также понижены уровни оксида азота (в 2,7 раза), супероксиддисмутазы (в 1,8 раза) по сравнению с аналогичными данными животных

контрольной группы. Дисбаланс свободно-радикальных реакций является универсальной пусковой программой для активации процессов апоптоза клеток [5].

Анализ полученных нами результатов показал, что у животных в условиях стресса происходит изменение баланса свободно-радикальных реакций в сторону повышения образования токсичных свободных радикалов, которые являются индукторами процессов апоптоза клеток.

Иммуногистохимическое исследование ткани миокарда животных контрольной группы показало следующее. Ткань миокарда интактных животных содержала единичные кардиомиоциты со специфическим окрашиванием, характерным для апоптотических клеток. Подсчет апоптотического индекса ткани миокарда животных контрольной группы показал, что он равен $6,3 \pm 3,1$ %. Полученные данные указывают на единичные случаи подверженности кардиомиоцитов здоровых животных процессу апоптоза, который, по-видимому, носит физиологический характер.

Результаты иммуногистохимического исследования показали, что у животных в условиях стресса достоверно повышается количество специфически окрашенных ядер кардиомиоцитов по сравнению с аналогичным показателем животных контрольной группы (рис. 1). Так, индекс апоптоза клеток ткани миокарда животных со стрессом был равен $21,4 \pm 3,5$ %, что оказалось в 3,4 раза выше аналогичного показателя животных контрольной группы, $p < 0,001$.

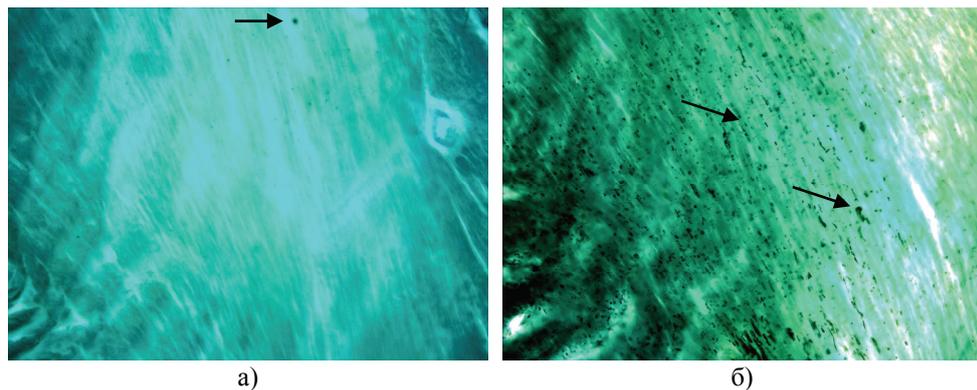


Рис. 1. Ткань миокарда интактной крысы (а) и крысы со стрессом (б) при иммуногистохимическом исследовании (TUNEL): в ткани миокарда интактной крысы (а) зарегистрировано только несколько TUNEL-положительных ядер кардиомиоцитов. В ткани миокарда крысы в условиях стресса (б) количество TUNEL-положительных ядер кардиомиоцитов увеличено. TUNEL-положительные ядра регистрировались как темные точки (\uparrow), TUNEL-метод, $100\times$

Таким образом, при коронарной недостаточности в эксперименте дисбаланс свободно-радикальных реакций в организме, повышение количества гормона стресса крови приводит к усилению процессов апоптоза кардиомиоцитов.

Выводы

1. В крови и ткани миокарда животных с коронарной недостаточностью регистрируется достоверное повышение уровня супероксиданиона (в 2,5 и 2,7 раза соответственно), гидроксил радикала (в 2,5 и 2,4 раза соответствен-

но), ксантинооксидазы (в 2,1 и 2,6 раза соответственно), пероксинитрита (в 4,5 и 3,5 раза соответственно) по сравнению с аналогичными данными здоровых животных.

2. В крови и в ткани миокарда животных с коронарной недостаточностью достоверно понижается содержание оксида азота (в 4,8 и 2,7 раза соответственно), супероксиддисмутазы (в 2 и 1,8 раза соответственно) по сравнению с такими же данными здоровых животных.

3. Апоптотический индекс ткани миокарда животных при коронарной недостаточности был в 3,4 раза выше аналогичного показателя здоровых животных, $p < 0,001$.

Список литературы

1. **Белушкина, Н. Н.** Молекулярные основы патологии апоптоза / Н. Н. Белушкина, С. Е. Северин // Архив патологии. – 2000. – № 1. – С. 51–59.
2. **Пальцев, М. А.** Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, С. Е. Северин. – М. : Медицина, 2003. – 288 с.
3. **Залесский, В. Н.** Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда / В. Н. Залесский, Т. И. Гавриленкова, А. А. Фильченков // Врачебное дело. – 2002. – № 3. – С. 8–15.
4. **Багмет, А. Д.** Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии / А. Д. Багмет // Кардиология. – 2002. – № 5. – С. 83–85.
5. **Сторожаков, Г. И.** Роль апоптоза в развитии атеросклероза, ишемии миокарда и сердечной недостаточности / Г. И. Сторожаков, Д. Б. Утешев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1. – № 4. – С. 45–52.
6. **Yomamoto, S.** On the nature of cell death during remodeling of hypertrophied human myocardium / S. Yomamoto, K. Savado, H. Shimomura, K. Kawamura, T. N. James // J. Mol. Cell cardiol. – 2000. – P. 161–175.
7. **Mansharipova, A.** Apoptosis suppression – a first line therapy for post MI cardiac insufficiency? / Almagul Mansharipova, Ali Ahsan, Alihan Djusipov, Almas Begdullaev, Zeiner Bulentayeva, Murat Gilmanov, Yekaterina Grinevich, Zhangentkhan Abilaiuly, Galina Shokareva // Eurasian journal of BioMedicine. – 2008. – V. 1. – № 3. – P. 11–16.
8. **Меерсон, Ф. З.** Адаптационная медицина: Концепция долговременной адаптации / Ф. З. Меерсон. – М. : Дело, 1993. – 272 с.
9. **Meyard, L.** Programmed death of T cells in HIV-1 infection / L. Meyard, S. A. Otto, R. R. Jonker // Science. – 1992. – V. 257. – P. 217–219.
10. **Браниште, Т. А.** Апоптоз и гибернация кардиомиоцитов перирубцовой зоны как фактор хронической аневризмы сердца / Т. А. Браниште [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 5. – С. 4–7.
11. **Черкасова, О. Р.** Содержание общего кортикостерона / О. Р. Черкасова // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 1. – С. 37–39.
12. **Ажипа, Я. И.** Медико-биологические аспекты применения метода ЭПР / Я. И. Ажипа. – М. : Наука, 1983. – 528 с.

Маншарипова Алмагуль Тулеуовна
руководитель отдела кардиологии,
Научно-исследовательский институт
кардиологии и внутренних болезней
(Республика Казахстан, г. Алматы)

Mansharipova Almagul Tuleuovna
Head of cardiology sub-department, Re-
search Institute of cardiology and internal
diseases (Republik of Kazakhstan, Almaty)

E-mail: dralma@mail.ru

Джакупова Айгуль Саруаровна

кандидат медицинских наук,
Научно-исследовательский институт
кардиологии и внутренних болезней
(Республика Казахстан, г. Алматы)

E-mail: aigulyk197575@mail.ru

Dzhakupova Aygul Saruarovna

Candidate of medical sciences, Research
Institute of cardiology and internal diseases
(Republik of Kazakhstan, Almaty)

Токешова Лиза Есеркеповна

научный сотрудник, ТОО «Казнаномед»

E-mail: dralma@mail.ru

Tokeshova Liza Eserkepovna

Researcher, "Kaznanomed" ltd.

Сафонов Дмитрий Павлович

младший научный сотрудник, отдел
менеджмента научных исследований,
Научно-исследовательский институт
кардиологии и внутренних болезней
(Республика Казахстан, г. Алматы)

E-mail: galina.2005@mail.ru

Safonov Dmitry Pavlovich

Junior researcher, sub-department of re-
search management, Research Institute of
cardiology and internal diseases (Republik
of Kazakhstan, Almaty)

Булентаева Зейнеп Асылбековна

заведующая лабораторией молекулярной
генетики, Институт общей генетики
и цитологии.

E-mail: zikagirl@mail.ru

Bulentaeva Zaynep Asylbekovna

Head of laboratory of molecular genetics,
Institute of general genetics and cytology,
Republik of Kazakhstan.

Гриневич Екатерина Евгеньевна

научный сотрудник, ТОО «Казнаномед»

E-mail: grinkath@mail.ru

Grinevich Ekaterina Evgenyevna

Researcher, "Kaznanomed" ltd.

УДК 616.132.2-002-08:616-092.18:612.08

Маншарипова, А. Т.

Изучение процессов апоптоза клеток в эксперименте / А. Т. Маншарипова, А. С. Джакупова, Л. Е. Токешова, Д. П. Сафонов, З. А. Булентаева, Е. Е. Гриневич // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 29–34.

УДК 616-001.7

А. Н. Митрошин, С. В. Сиваконь,
С. А. Мозеров, А. К. Абдуллаев, И. А. Митрошин

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОИНТЕГРАЦИИ КСЕНОПЕРИКАРДА ПРИ ПЛАСТИКЕ ДЕФЕКТОВ СУХОЖИЛЬНО-СВЯЗОЧНЫХ СТРУКТУР

Аннотация. Выполнено исследование, целью которого было выяснение возможности использования в качестве пластического материала для пластики дефектов сухожильно-связочных структур перикарда крупного рогатого скота, обработанного глутаровым альдегидом (ксеноперикарда). Выполняли морфологическое и морфометрическое исследование гистологических срезов области имплантации ксеноперикарда в ахиллово сухожилие через один, два, три, шесть и 12 месяцев после операции. В результате исследования выявлены неспецифические морфологические изменения по типу гранулематозного воспаления вокруг ксенотрансплантата. В течение года после имплантации происходит постепенное замещение трансплантата новообразованной тканью с сохранением первоначальной структуры сухожилия.

Ключевые слова: ахиллово сухожилие, биоинтеграция, Глутаровый альдегид, ксеноперикард, пластика ахиллова сухожилия.

Abstract. An investigation was performed on rabbits in order to find out the possibility of using pericardium of the cattle processed by glutar aldehyde (xenopericardium) as a plastic material for defects of tendon-ligament structures. There was carried out a morphological and morphometrical research of hystological slices from the area of implantation in 1, 2, 3, 6, 12 months after the operation. The result of the research shows the appearance of non-specific morphological changes as a granulomatose inflammation around xenotransplant. In a year after implantation there was a gradual replacement of the transplant by newly-formed tissue with saving of original structure of the tendon.

Keywords: Achilles tendon, biointegration, glutar aldehyde, xenopericardium, plastic Achilles tendon.

Лечение больных с дефектами сухожильно-связочных структур опорно-двигательного аппарата продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной хирургии. Материалы, используемые для пластического устранения дефектов, можно разделить на аутооттрансплантаты из собственных тканей пациента и трансплантаты из чужеродного материала, которые в свою очередь представлены трансплантатами из синтетических материалов и из биоматериалов [1, 2].

Аутопластика издавна считается золотым стандартом хирургии, так как собственные ткани пациента обладают идеальной биосовместимостью. Но забор аутооттрансплантата неизбежно ослабляет «донорское» место или приводит к его функциональным нарушениям. А при обширных дефектах сухожилий и связок, например при грыжевых дефектах передней брюшной стенки, выкроить аутооттрансплантаты требуемого размера порой просто негде. Еще одним негативным моментом аутопластики является неизбежный ишемический асептический некроз аутооттрансплантата, который при неблагоприятных условиях может закончиться нагноением [3, 4].

Пластика сухожильно-связочных структур синтетическими полимерными материалами нашла широкое распространение в последнее время в самых разных направлениях хирургии [6, 7]. Эти материалы также не лишены негативных свойств. Во-первых, при биоинтеграции они не рассасываются, вызывают перифокальное хроническое воспаление и в результате покрываются рубцовой соединительнотканной капсулой. При этом механические свойства сформированного рубцового регенерата не всегда соответствуют функциональным нагрузкам на эту область. Во-вторых, синтетические материалы имеют определенный запас прочности и при отсутствии биоинтеграции и прорастания соединительной ткани, например при имплантации в сустав, рано или поздно происходит механический разрыв трансплантата.

В последние годы появились пластические материалы биологического происхождения, в основе которых находится естественный белок соединительной ткани – коллаген. В частности, материал из перикарда крупного рогатого скота, обработанный глутаровым альдегидом, нашел широкое применение в сосудистой хирургии для пластики дефектов сосудистой стенки [5].

Сухожилия и связки, являясь грубой оформленной соединительной тканью, состоят в основном из волокон коллагена и эластина. В связи с этим материал из перикарда крупного рогатого скота, представляющий собой бесклеточный коллагеновый матрикс и обладающий большой механической прочностью должен идеально подойти в качестве пластического материала для устранения дефектов сухожильно-связочных структур.

Материал и методы исследования

Целью исследования было выяснение возможности использования в качестве пластического материала перикарда крупного рогатого скота, обработанного глутаровым альдегидом (ксеноперикарда), для пластики дефектов сухожильно-связочных структур.

Исследование выполнено на 15 кроликах породы шиншилла.

Животным под внутрибрюшным тиопенталовым наркозом дугообразным разрезом на нижней трети голени обнажали ахиллово сухожилие, из него иссекали участок длиной 3 см, формируя дефект. В дефект имплантировали трансплантат, представляющий собой трубку, сшитую из ксеноперикарда, соответствующую диаметру сухожилия (рис. 1); ушивали кожу. На конечность накладывали гипсовую повязку на три недели. Животным предоставляли полную свободу движений.

Целью исследования являлось изучение:

- 1) характера тканевых перифокальных реакций на имплантацию ксеноперикардального трансплантата;
- 2) изменений в ксеноперикарде с течением времени и характера его биоинтеграции;
- 3) возможности прорастания соединительной ткани в просвет трубчатого трансплантата из зоны контакта с сухожилием.

Животных выводили из эксперимента через один, два, три, шесть и 12 месяцев после операции (по три животных в группе). Производили исследование регенерата в области имплантации трансплантата. Препарат фиксировали в формалине, выполняли проводку гистологического материала и заливку в парафин, выполняли продольные и поперечные срезы на микротоме и

окрашивали срезы гематоксилин-эозином. Изучали эволюцию гистологической картины биоинтеграции ксеноперикарда с использованием микроскопа фирмы «Карл Цейс» и выполняли морфометрическое исследование, при котором измерялась средняя толщина ксенотрансплантата в разные сроки после операции. С каждого препарата были сделаны по 10 микрофотографий фотографической насадкой на микроскоп «Аксиоскоп». На каждой фотографии были проведены 10 замеров толщины ксенотрансплантата посредством программы «Axiovision». Полученные данные обрабатывались программой статистической обработки данных «Micromed».

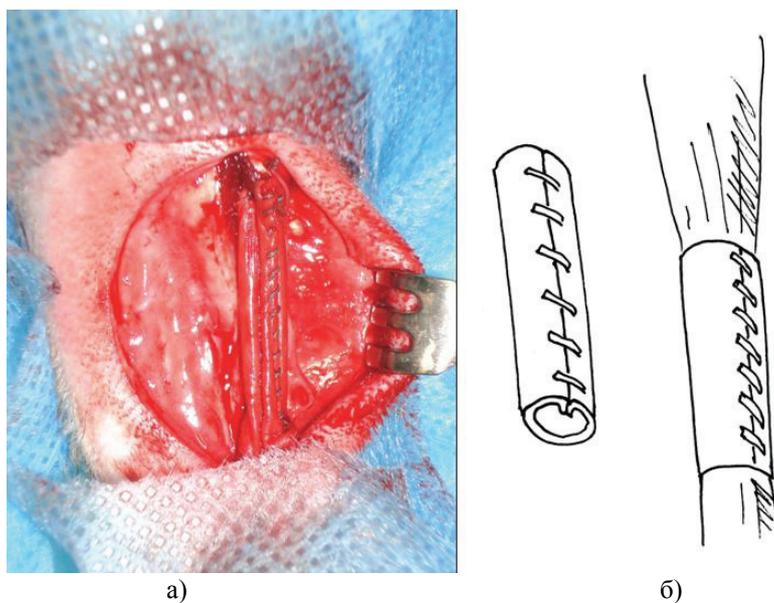


Рис. 1. Экспериментальная операция пластики дефекта ахиллова сухожилия на кролике: а – этап операции (трансплантат шит в дефект сухожилия); б – схема операции и трансплантата

Результаты исследования

Изучение гистологических срезов препарата выявило следующее. К концу первого месяца эксперимента в тканевом ложе трансплантата отмечаются выраженные пролиферативные процессы. Биоматериал трансплантата имеет однородную структуру, по наружной поверхности инфильтрирован лимфоцитами и гистиоцитами. Трансплантат окружен выраженным инфильтративным валом. В составе клеточного инфильтрата выявляются лимфоциты, гистиоциты, плазматические клетки, клетки фибробластического ряда. В зоне непосредственного контакта с биоматериалом превалируют лимфоциты и гистиоциты, на периферии грануляционного вала пролиферирующие фибробласты и очаги новообразованного коллагена. В реактивной зоне вокруг ксеноперикарда определяются новообразованные кровеносные сосуды (рис. 2).

Через два месяца начинают возникать явления деградации биоматериала на наружной его поверхности. Отмечается некоторое уменьшение количества лимфоцитов и макрофагов в воспалительном инфильтрате. Пролиферирующие фибробласты активно синтезируют соединительнотканый каркас вокруг трансплантата (рис. 3).

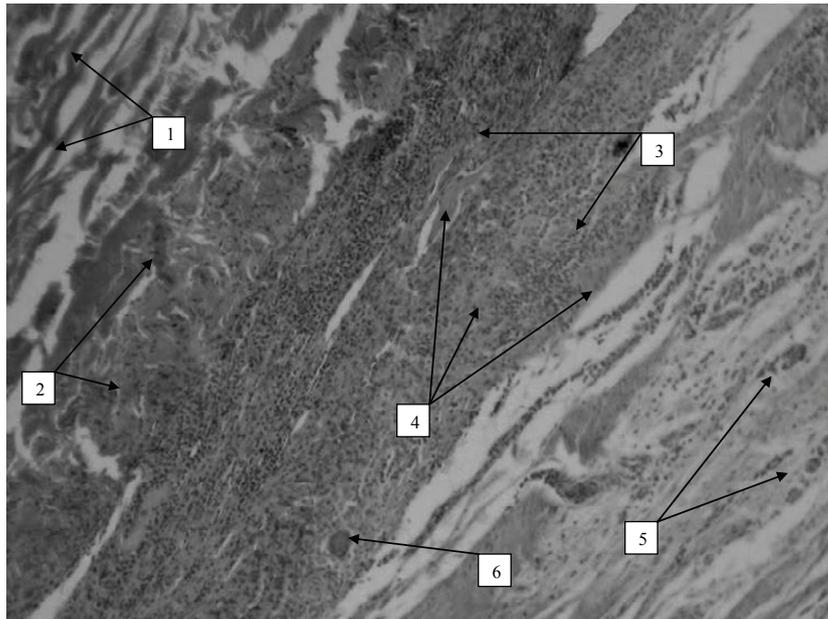


Рис. 2. Гистологическая картина трансплантата через один месяц после имплантации (наружная поверхность, продольный срез, окраска гематоксилином-эозином):

1 – неизменные пучки ксеноперикарда; 2 – пучки ксеноперикарда инфильтрированные лимфоцитами; 3 – клеточный инфильтрат (лимфоциты, гистиоциты, клетки фибробластического ряда); 4 – новообразованный коллаген; 5 – новообразованные сосуды; 6 – гигантская многоядерная клетка

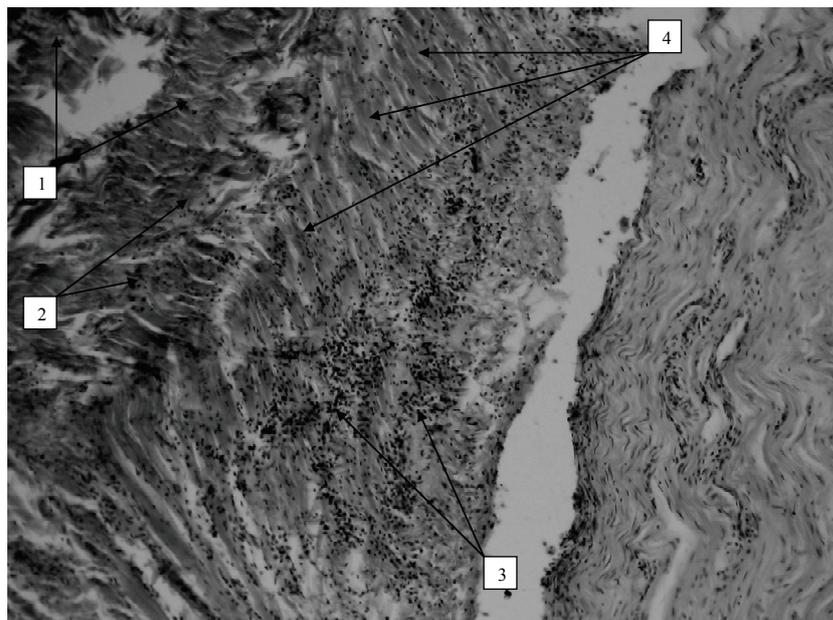


Рис. 3. Гистологическая картина трансплантата через два месяца после имплантации (наружная поверхность, продольный срез, окраска гематоксилином-эозином):

1 – частично фрагментированные пучки ксеноперикарда; 2 – пучки ксеноперикарда, инфильтрированные небольшим количеством лимфоцитов и макрофагов; 3 – бурная пролиферация фибробластов; 4 – новообразованные пучки коллагеновых волокон, ориентированные по оси нагрузки на сухожилие

К концу третьего месяца грануляционная ткань, еще присутствовавшая в течение второго месяца эксперимента, полностью замещается зрелой грубоволокнистой соединительной тканью, при этом большинство новообразованных капилляров исчезает. Хаотически расположенные тонкие коллагеновые волокна исчезают, одновременно образуются толстые волокна, расположенные параллельно оси нагрузок на сухожилие. Трансплантат постепенно разрушается с наружной поверхности, однако стойкость биоматериала по отношению к фагоцитам вызывает гранулематозное воспаление с образованием гигантских клеток инородных тел, отражающее несостоятельность фагоцитоза.

Через шесть месяцев на наружной поверхности трансплантата четко отмечаются дегенеративные процессы, проявляющиеся в разрушении биоматериала, разволокнении его с лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Новообразованные коллагеновые волокна отмечаются не только вокруг трансплантата, но и в его толще (рис. 4).

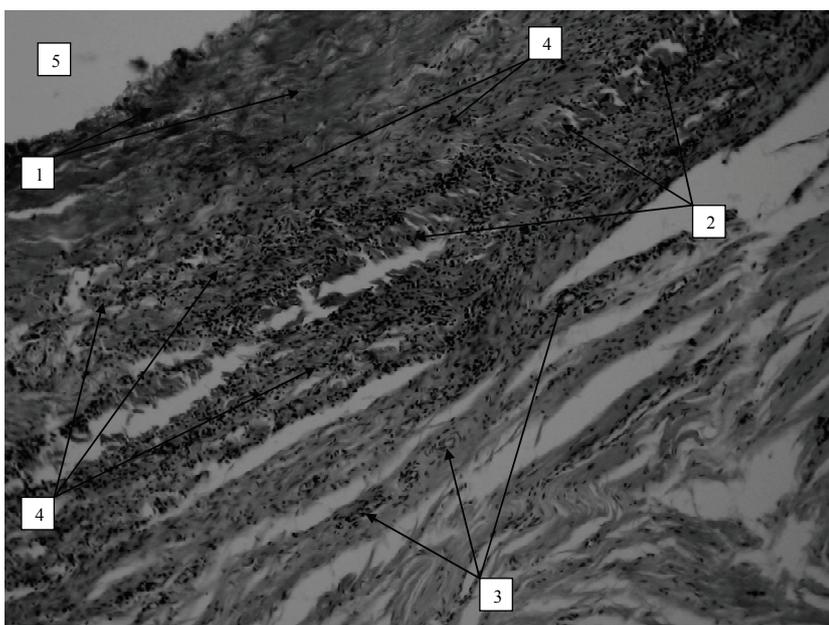


Рис. 4. Гистологическая картина трансплантата через шесть месяцев после имплантации (поперечный срез, окраска гематоксилином-эозином): 1 – частично фрагментированные пучки ксеноперикарда; 2 – остатки фрагментированных пучков ксеноперикарда, инфильтрированные небольшим количеством лимфоцитов и макрофагов; 3 – кровеносные сосуды; 4 – новообразованные пучки коллагеновых волокон; 5 – просвет трубки трансплантата

Через год зона имплантации трансплантата внешне мало отличается от интактной части сухожилия. Отмечается незначительное увеличение диаметра регенерата по сравнению с сухожилием. На продольных и поперечных разрезах регенерат представляет собой плотную волокнистую структуру, похожую на сухожилие. Волокна имеют желтоватый цвет (рис. 5). Трансплантат визуализируется не на всех участках, просвет его на всем протяжении заполнен рыхлой соединительной тканью. При микроскопии выявляется полное замещение ксеноперикарда волокнистым соединительнотканым регенератом (рис. 6).

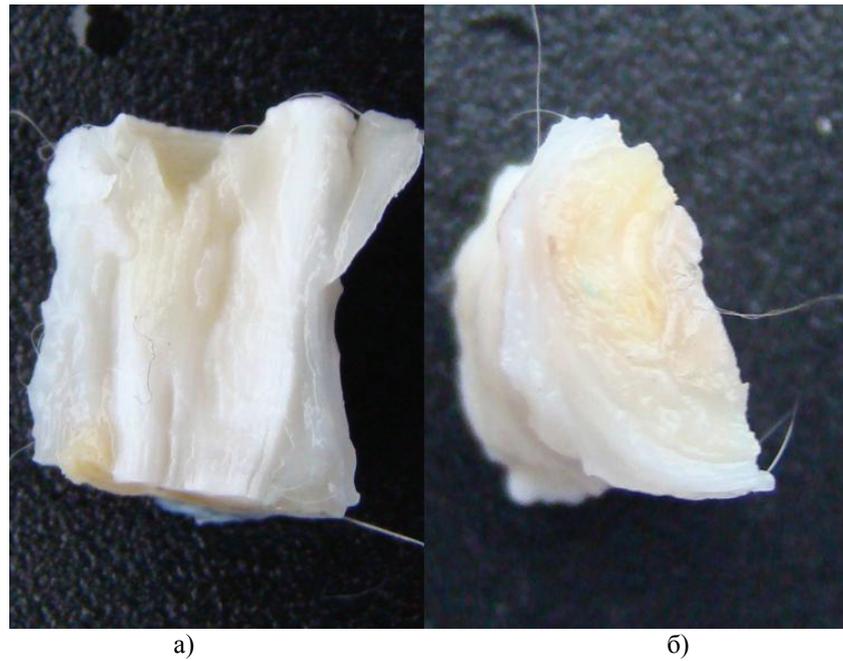


Рис. 5. Макропрепарат регенерата из области пластики ахиллова сухожилия трансплантатом (зона перехода сухожилия в трансплантат): а – продольный разрез; б – поперечный разрез

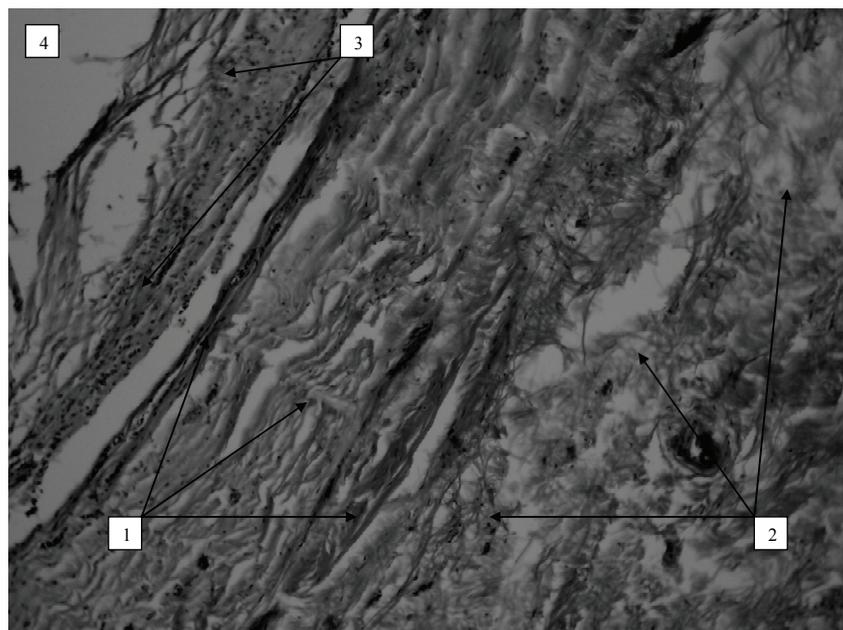


Рис. 6. Гистологическая картина трансплантата через один год после имплантации (поперечный срез, окраска гематоксилином-эозином): 1 – новообразованные коллагеновые волокна (грубоволокнистая соединительная ткань по типу сухожильной ткани); 2 – рыхлая неоформленная соединительная ткань вокруг трансплантата; 3 – соединительная ткань, распространяющаяся по внутренней поверхности трансплантата; 4 – просвет трубки трансплантата

Начиная с трех месяцев в материале встречаются эпителиоидные клетки и гигантские многоядерные клетки, которые отражают иммунные процессы по типу гранулематозного воспаления, происходящего в перифокальной зоне имплантации. По мнению А. М. Чернух (1979), для развития гранулемы необходимы три условия: 1) наличие веществ, способных стимулировать созревание макрофагов; стойкость раздражителя по отношению к фагоцитам; 3) высокая местная концентрация раздражителя. Гранулема «живет» пока живет раздражитель.

В целом эволюция гистологической картины замещения ксеноперикарда регенератом представлена в табл. 1.

Таблица 1
Гистологическая картина замещения ксеноперикарда регенератом

Давность	Лейкоциты (нейтрофилы)	Лимфоциты, плазмоциты	Гигантские клетки инородных тел	Фибробласты	Фиброциты + коллаген	Новообразованные кровеносные сосуды	Ксеноперикард
1 мес.	+	++++	–	++++	++	+++	++++
2 мес.	–	+++	+	+++	+++	++	++++
3 мес.	–	+++	+	+++	++++	+	++++
6 мес.	–	+	+	++	++++	–	+++
1 год	–	–	+	+	++++	–	+

Как видно из табл. 1, после имплантации вокруг трансплантата наблюдается картина асептического воспаления. Преобладают лимфоциты и гистиоциты, происходит новообразование сосудов, бурно пролиферируют фибробласты. В течение последующих трех месяцев количество клеток лимфоидного ряда прогрессивно уменьшается, сосуды заустевают, фибробласты, продуцируя новообразованный коллаген, замещаются фиброцитами. Материал трансплантата после шести месяцев после имплантации начинает разрушаться и замещаться коллагеном.

Кроме морфологического, было проведено морфометрическое исследование, при котором измерялась средняя толщина ксенотрансплантата в разные сроки после операции.

Результаты исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2
Результаты морфометрии толщины ксенотрансплантата в разные сроки после операции

Время после операции (мес.)	Средняя толщина ксенотрансплантата (мкм)
3	892,87
6	621,31
12	300,64

Как видно из табл. 2, происходит постепенное прогрессивное уменьшение толщины ксенотрансплантата за счет замены его на соединительную ткань сухожилия.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. После имплантации ксеноперикарда вокруг него возникают неспецифические морфологические изменения по типу гранулематозного воспаления.

2. В течение года после имплантации происходит его постепенное замещение новообразованной тканью с сохранением первоначальной структуры сухожилия.

3. К концу первого года отмечается прорастание соединительной ткани в просвет трубчатого трансплантата.

Полученные результаты свидетельствуют о хорошей биоинтеграции ксеноперикарда и возможности его использования в качестве пластического материала при устранении дефектов сухожилий и связок.

Список литературы

1. **Лаврищева, Г. И.** Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г. И. Лаврищева, Г. А. Оноприенко. – М. : Медицина, 1996. – С. 49–57, 176–181.
2. **Казарезов, М. В.** Восстановительная хирургия повреждений опорно-двигательного аппарата / М. В. Казарезов, А. М. Королева, В. А. Головнев, Э. Х. Акрамов, В. Х. Габитов. – М. : Новосибирск, НГМА, 2004. – С. 56–63.
3. **Туровец, И. Г.** Применение модифицированного ксеноперикарда при «ненапряжных» пластиках грыж передней брюшной стенки / И. Г. Туровец, Г. А. Меньников, Б. А. Новодержкин, В. Н. Янов, А. В. Кармадонов // Сибирский медицинский журн. – 2008. – № 2. – С. 28–33.
4. **Чернух, А. М.** Воспаление. Очерки патологии и экспериментальной терапии / А. М. Чернух. – М. : Медицина, 1979. – С. 448.
5. **Чернявский, А. М.** Ближайшие результаты пластики сонных артерий заплатой из ксеноперикарда, обработанного диэпоксисоединениями при каротидной эндартерэктомии / А. М. Чернявский // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – М., 2002. – Т. 3. – № 11. – С. 162.
6. **Edwards, S. L.** Design of nonwoven scaffold structures for tissue engineering of the anterior cruciate ligament / S. L. Edwards // Autex Research Journal. – 2004. – № 4. – P. 2, 7.
7. **Vacanti, J.** Tissue engineering in orthopedic surgery / J. Vacanti // Orthopedic Clinics of North America. – 2000. – V. 31. – № 3. – P. 351–356.

Митрошин Александр Николаевич
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой хирургии,
директор Медицинского института,
Пензенский государственный университет

Mitroshin Alexander Nikolaevich
Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of surgery,
director of Medical Institute,
Penza State University

E-mail: pmissurg@gmail.com

Сиваконь Станислав Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра травматологии, ортопедии
и военно-экстремальной медицины,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет

E-mail: sivakon@mail.ru

Sivakon Stanislav Vladimirovich

Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of traumatology, orthope-
dics and military medicine, Medical
Institute, Penza State University

Мозеров Сергей Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра клинической морфологии
с курсом онкологии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет

E-mail: mozerov@list.ru

Mozerov Sergey Alexeevich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of clinical
morphology and oncology,
Medical Institute,
Penza State University

Абдуллаев Арслан Кудратович

старший преподаватель, кафедра
травматологии, ортопедии
и военно-экстремальной медицины,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет

E-mail: dr_aslan@mail.ru

Abdullaev Arslan Kudratovich

Senior lecturer, sub-department of trauma-
tology, orthopedics and military medicine,
Medical Institute, Penza State University

Митрошин Илья Александрович

врач-интерн, кафедра лучевой
диагностики, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет

E-mail: smt.klinik@gmail.com

Mitroshin Ilya Alexandrovich

intern, sub-department of x-ray diagnostics,
Medical Institute, Penza State University

УДК 616-001.7

Митрошин, А. Н.

Исследование биоинтеграции ксеноперикарда при пластике дефектов сухожильно-связочных структур / А. Н. Митрошин, С. В. Сиваконь, С. А. Мозеров, А. К. Абдуллаев, И. А. Митрошин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 35–43.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА В ВОССТАНОВЛЕНИИ
ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Аннотация. Изучено состояние системы гемостаза у больных раком молочной железы в пред- и послеоперационном периоде, влияние мексидола на гемостаз у больных раком молочной железы после радикальной мастоэктомии. Показано, что исследуемый препарат устраняет индуцированные оперативным вмешательством нарушения гемостаза, повышает активность антитромбина III, восстанавливает фибринолитические свойства крови, снижает послеоперационные осложнения. Последнее предопределяет целесообразность использования мексидола в комплексной терапии при лечении рака молочной железы.

Ключевые слова: мексидол, сосудисто-тромбоцитарный и плазменный гемостаз, антитромбин III, фибринолиз.

Abstract. The state of hemostasis in patients with breast cancer in pre-and postoperative period, the influence of mexidol on hemostasis in patients with breast cancer after radical mastoectomy are studied. It is shown that the investigational drug eliminates induced by surgical intervention hemostatic disorders, increases the activity of antithrombin III, restores the fibrinolytic properties of blood, reduces postoperative complications. Last prejudice the feasibility of using mexidol in the complex therapy in the treatment of breast cancer.

Keywords: mexidol, doxorubicin, vascular-platelet and plasma hemostasis, antithrombin III, fibrinolysis.

Несмотря на систематическое многолетнее снижение заболеваемости и смертности раком молочной железы, для многих стран мира, включая Россию, эта патология остается одной из наиболее серьезных медицинских и социально-экономических проблем. Рак молочной железы занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин. Показатель заболеваемости раком молочной железы составляет 40,9 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость раком молочной железы увеличивается с возрастом, начиная с 40 и достигая пика в 60–65 лет. Успешное лечение таких больных зависит не только от совершенствования оперативной техники, но и от адекватной фармакологической коррекции нарушений гомеостаза в послеоперационном периоде [1–3]. Важную роль при этом играет состояние системы свертывания и противосвертывающих механизмов, так как накопленный экспериментальный и клинический материал свидетельствует о связи между опухолевой прогрессией и нарушениями функций этих систем. В последние годы эта связь изучается в онкологии не только как теоретическая проблема. Особый интерес представляют для специалистов перспективы лекарственного воздействия на систему свертывания, механизмы, поддерживающие жидкое состояние крови и фибринолиза, для профилактики послеоперационных осложнений и развития вторичных опухолей [4–6].

Авторы поставили цель изучить систему гемостаза у больных раком молочной железы, выявить характер гемостатических нарушений (предтромботических состояний и коагулопатий геморрагического характера) до и после операции, определить зависимость функционального состояния системы свертывания крови от процессов метастазирования.

Материалы и методы исследования

Исследовали показатели гемостаза у 65 больных, из которых 35 больным проводилась радикальная мастэктомия, а 30 больным проводилась коррекция мексидолом в послеоперационном периоде. Возраст больных раком молочной железы от 40 до 74 лет. Исследования больных с мастэктомией проводили при поступлении в стационар, перед операцией, после операции на первые, третьи, пятые, седьмые сутки и при выписке. Кровь брали из локтевой вены. В качестве контроля исследовали кровь 30 здоровых людей в возрасте от 40 до 60 лет. Проводились комплексные исследования функционального состояния свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической системы крови по стандартным методикам.

Статистическую обработку результатов экспериментальных исследований проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента (Гельман В. Я., 2002) на персональном компьютере IBM PC/Pentium с использованием программы Microsoft Excel. Степень достоверности различий показателей определяли в каждой серии по отношению к интактным животным (p_0). Находили достоверность различий показателей в сериях цитостатической терапии с коррекцией и без коррекции (p_0 , p_1). Явление считали достоверным при $p < 0,05$ (0,01; 0,001).

Результаты показателей гемостаза больных раком молочной железы при поступлении I, IIА, IIБ, IIВ стадий и здоровых людей представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у больных раком молочной железы наблюдается активация гемостатического потенциала крови, что подтверждается статистически значимым укорочением времени свертывания цельной крови на 22,7 %, времени свертывания крови в условиях сниженного контакта со стеклом – на 15,3 %, каолинового времени тромбоцитарной плазмы – на 15,2 %. У больных раком молочной железы значительно сокращалось время свертывания гепаринизированной плазмы, т.е. повышалась толерантность плазмы к гепарину на 46,2 %: от $725 \pm 7,93$ до $403 \pm 9,1$ с ($p < 0,001$), по сравнению со здоровыми донорами. Показания данного теста в наибольшей степени зависят от содержания в плазме антитромбина III (АТ III), дефицит которого резко ослабляет гиперкоагуляционный эффект гепарина. У больных данной группы регистрировалось статистически значимое снижение активности антитромбина III на 18,2 %. Количество фибриногена у онкобольных увеличивалось на 49,38 %: от $2,43 \pm 0,05$ г/л до $3,63 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,001$).

Проведенные исследования показали, что у большинства больных, страдавших злокачественными опухолями молочной железы, имелись нарушения системы свертывания крови, выражающиеся гиперкоагуляцией. У 20 % обследованных больных этой группы мы не обнаружили значительных отклонений от нормальных показателей, кроме увеличения количества фибриногена и повышения толерантности плазмы к гепарину. Следовательно,

Результаты изучения гемостаза у больных с метастазами ПБ и ПББ стадий (23 больных) и без метастазов I и ПА стадий (12 больных) у больных раком молочной железы приведены в табл. 2.

Таблица 2
Показатели системы свертывания крови у больных раком молочной железы без метастазов и с метастазами в регионарные лимфатические узлы

Показатели	Больные раком молочной железы	
	без метастазов <i>n</i> = 12	с метастазами <i>n</i> = 23
Время свертывания цельной крови, с	420,0 ± 7,8	329,0 ± 10,0 <i>p</i> < 0,01
Время рекальцификации обычной плазмы, с	99,5 ± 5,3	101,6 ± 1,8
Силиконовое время плазмы, с	199,0 ± 1,5	203,6 ± 1,3
Каолиновое время тромбоцитарной плазмы, с	78,5 ± 3,7	73,6 ± 3,1
Каолиновое время бестромбоцитарной плазмы, с	101,1 ± 3,6	96,4 ± 3,3
Кефалин-каолиновое время плазмы, с	45,6 ± 1,8	41,0 ± 1,6 <i>p</i> < 0,05
Тромбиновое время плазмы, с	21,3 ± 0,2	20,8 ± 0,2
Толерантность плазмы к гепарину, с	415,6 ± 9,0	353,3 ± 9,2 <i>p</i> < 0,05
Фибриноген, г/л	3,41 ± 0,03	4,49 ± 0,02 <i>p</i> < 0,001
Активность АТ III после 3 мин инкубации, с	38,17 ± 2,3	29,37 ± 1,43 <i>p</i> < 0,01
Время свободного гепарина, с	7,9 ± 0,2	7,5 ± 0,1
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	133,5 ± 5,3	141,3 ± 5,1
Этаноловый тест	–	–
Протамин-сульфатный тест	–	–
Фибриноген В	–	+

Примечание. *p* – достоверность различий показателей гемостаза больных с метастазами относительно больных без метастазов.

Из табл. 2 следует, что у больных раком молочной железы с метастазами в регионарные лимфатические узлы система свертывания отвечала более выраженным потенциалом, что подтверждается статистически значимым укорочением времени свертывания цельной крови на 21,7 %, кефалин-каолинового времени – на 10 %, снижением толерантности плазмы к гепарину – на 15 %, активности АТ III – на 23,1 %. Количество фибриногена у больных данной группы статистически значимо превышало показатель у больных без метастазов на 31,7 %. Положительная реакция на фибриноген В в группе больных с метастазами указывает на внутрисосудистую активацию свертывающей системы крови.

Таким образом, сопоставляя показатели у больных раком молочной железы, осложненным метастазами и неосложненным, авторы установили более глубокие гемокоагуляционные нарушения у больных раком молочной железы с метастазами. Если в группе больных без метастазов сдвиги в системе свертывания крови расцениваются как гиперкоагуляция, то у больных с метастатическими процессами состояние предтромбоза более выраженное и опас-

ность тромбоэмболических осложнений выше. У больных с метастазами в силу увеличения тромбопластической активности опухолевой ткани, снижения активности противосвертывающих механизмов и фибринолиза создаются более вероятные условия для образования тромбогенно-онкогенных эмболов и их задержки в микрососудах с морфофункциональными повреждениями и формированием новых очагов опухолевого процесса.

Для выявления нарушений гемостаза у больных раком молочной железы проводились комплексные исследования функционального состояния свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системы крови на первые, третьи, пятые и седьмые сутки после оперативного вмешательства и при выписке.

Результаты исследований гемостатического потенциала крови больных первой группы представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели свертывания крови у больных раком молочной железы до и после операции

Показатели	Перед операцией	После операции				
		1-й день	3-й день	5-й день	7-й день	При выписке
1	2	3	4	5	6	7
Время свертывания крови по Ли-Уайту, с	383,1 ± 7,3	310,2 ± 8,4 <i>p</i> < 0,05	308 ± 7,5	301 ± 7,3	325,7 ± 6,4	357,3 ± 8 <i>p</i> < 0,01
Время рекальцификации обычной плазмы, с	95 ± 4,2	82 ± 2,8 <i>p</i> < 0,05	80 ± 3,4	77 ± 2,8	82 ± 3,1	96 ± 4,5 <i>p</i> < 0,01
Силиконовое время обычной плазмы, с	180 ± 5,4	150 ± 3,4 <i>p</i> < 0,05	150 ± 5,1	146 ± 4,2	170 ± 5,1 <i>p</i> < 0,01	185 ± 4,8 <i>p</i> < 0,05
Каолиновое время тромбоцитарной плазмы, с	70,1 ± 4,4	66,3 ± 3,8	63,7 ± 4,3	60,2 ± 4,8	68,4 ± 5,1	74,3 ± 4,8
Каолиновое время бестромбоцитарной плазмы, с	91,4 ± 3,4	86,3 ± 4,3	80,4 ± 4,2	80 ± 3,4	91,5 ± 4,1	97 ± 4,3 <i>p</i> < 0,05
Кефалин-каолиновое время плазмы, с	40 ± 2,1	36,7 ± 2,3 <i>p</i> < 0,05	31,4 ± 2,8	32,3 ± 1,9	35,6 ± 1,8	42 ± 2,1 <i>p</i> < 0,01
Фибриноген, г/л	3,97 ± 0,02	2,90 ± 0,05 <i>p</i> < 0,001	3,0 ± 0,03	3,32 ± 0,02 <i>p</i> < 0,01	3,49 ± 0,04 <i>p</i> < 0,05	3,42 ± 0,02 <i>p</i> < 0,01
Тромбиновое время тромбоцитарной плазмы, с	22,3 ± 0,3	27,1 ± 0,2 <i>p</i> < 0,01	26,7 ± 0,3	23,3 ± 0,3 <i>p</i> < 0,01	24,2 ± 0,2 <i>p</i> < 0,01	24,4 ± 0,3 <i>p</i> < 0,01

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7
Толерантность плазмы к гепарину, с	400 ± 10,1	304 ± 3,2 <i>p</i> < 0,01	290 ± 6,7	260 ± 5,3 <i>p</i> < 0,01	300 ± 4,7	510 ± 3,1 <i>p</i> < 0,05
Время свободного гепарина, с	7,8 ± 0,3	6,6 ± 0,2 <i>p</i> < 0,05	5,9 ± 0,3 <i>p</i> < 0,05	5,8 ± 0,1 <i>p</i> < 0,05	6,4 ± 0,3	7,2 ± 0,1 <i>p</i> < 0,001
Активность АТ III после 3 мин инкубации, с	36,3 ± 2,43	32,8 ± 1,43	29,1 ± 1,23	27,7 ± 2,1 <i>p</i> < 0,05	32,4 ± 1,8	39,7 ± 1,7 <i>p</i> < 0,05
Активность АТ III после 6 мин инкубации, с	66,8 ± 1,32	60,7 ± 1,37 <i>p</i> < 0,05	60,7 ± 1,37	57,3 ± 2,1	63,1 ± 1,8	70,7 ± 1,3 <i>p</i> < 0,01
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	132,2 ± 5,1	104,5 ± 7,1 <i>p</i> < 0,01	111,7 ± 7,8	128,9 ± 6,7 <i>p</i> < 0,05	130,3 ± 5,3 <i>p</i> < 0,05	125,3 ± 5,1 <i>p</i> < 0,05
Этаноловый тест	–	2+	+	+	–	+/+
Протамина-сульфатный тест	–	2+	+	+	+	+/+
Фибриноген В	–/+	2+	2+	+	–	–

Примечание. Данные после операции (первый день) сопоставлены с данными перед операцией, на третий, пятый, седьмые дни и при выписке.

Как видно из табл. 3, на различных этапах послеоперационного периода авторами отмечены более глубокие нарушения в системе свертывания крови, особенно проявляющиеся в первый день после операции и в конце первой недели послеоперационного периода. В первый день после хирургического вмешательства по сравнению с данными коагулограммы до операции статистически значимо ускорялось время свертывания цельной крови на 19,1 %, время рекальцификации плазмы – на 13,7 %; уменьшалось время свертывания крови в условиях сниженного контакта со стеклом на 16,7 %. Количество фибриногена снижалось на 27 %: от $3,97 \pm 0,02$ до $2,90 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,001$). Исследования показали, что в первый день после оперативного вмешательства статистически значимо повышалась толерантность плазмы к гепарину на 24 %, снижалась активность АТ III на 9,1 % и время свободного гепарина на 15,4 %.

Резкой активации в первый день после радикальной мастэктомии подвергалась фибринолитическая система, и это проявлялось в статистически значимом укорочении времени фибринолиза на 21,1 %. В это же время наблюдалась положительная реакция на наличие в плазме мономерных комплексов.

Проведенные исследования показали, что у больных раком молочной железы в первый день после операции активировалась свертывающая система при одновременном истощении запасов АТ III, снижении активности гепарина и других противосвертывающих механизмов, зависящих от активности АТ III.

Исследования показали, что на протяжении последующих пяти дней послеоперационного периода опасность тромбоэмболических осложнений существовала практически у всех оперированных больных. На пятый день опасность возникновения тромбоза не исчезала, так как показатели коагулограммы практически не изменялись.

Выявленная авторами при раке молочной железы гиперкоагуляция в послеоперационном периоде сопровождалась высоким содержанием фибриногена в плазме. Количество фибриногена в плазме оставалось высоким на протяжении семи дней послеоперационного периода с тенденцией увеличиваться на 14,4 % на пятый день и на 20,3 % на седьмой день относительно первого послеоперационного дня. Следовательно, несмотря на то, что опухоль удалена, предтромботическое состояние еще остается. Кроме того, на фоне общего увеличения фибриногена у большинства обследованных больных раком молочной железы в послеоперационном периоде были обнаружены и качественные изменения фибриногена – появление фибриногена В, хотя он уменьшался по мере отдаления от дня операции.

На пятый день послеоперационного периода тенденция к инаktivации противосвертывающей системы сохранялась и выражалась в статистически значимом повышении толерантности плазмы к гепарину на 14,5 % по сравнению с данными на первый день после операции. Активность АТ III и время свободного гепарина статистически значимо снижались на 15,5 и 12,1 %.

В послеоперационном периоде у больных раком молочной железы наблюдалось угнетение фибринолитической активности. На пятый день время фибринолиза статистически значимо удлинялось на 23,3 % по сравнению с первым днем после операции. На седьмые сутки после радикальной операции фибринолитическая активность крови еще больше угнеталась, время эуглобулинового фибринолиза увеличивалось до $130,3 \pm 5,3$ мин ($p < 0,05$), в первый день после операции показатель составлял $104,5 \pm 7,1$ мин. После радикальной мастэктомии постепенно уменьшалась концентрация фибриногена В, но этаноловый и протамин-сульфатный тесты были положительны всегда.

Таким образом, определение пдф/ПДФ имеет как диагностическое, так как обнаруживается в сыворотке больных с прогрессирующим раком или распространенными метастазами, так и прогностическое значение при лечении.

Следовательно, опасность тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде у исследуемых больных существовала практически у всех оперированных больных, особенно в первую неделю после хирургического вмешательства. У этих больных после удаления опухолей наряду с процессами метастазирования и диссеминации опухолевых клеток увеличивалась угроза послеоперационного тромбоза, которая приходилась, по данным исследования коагулограмм, в большей степени на пятый день послеоперационного периода. Профилактика внутрисосудистого тромбообразования в послеоперационном периоде сохраняет свою значимость.

Дальнейшие исследования состояния системы свертывания в послеоперационном периоде после радикальной мастэктомии показали, что начиная с седьмого дня послеоперационного периода к 12–15 дню показатели коагулограммы у всех больных практически возвращались к исходному уровню.

Таким образом, результаты исследований показали, что на первой неделе послеоперационного периода значительно нарушается равновесие между свертывающей и антисвертывающей системами крови. Активность антисвертывающих факторов крови падает (уменьшается концентрация свободного гепарина и фактора АТ III), одновременно возрастает активность свертывающей системы крови (увеличивается количество фибриногена, ускоряется время свертывания крови), что приводит у большинства больных к гиперкоагуляции крови.

Указанные изменения создают в послеоперационном периоде определенную опасность возникновения внутрисосудистого тромбоза и эмболии и должны учитываться врачами при подготовке больных к операции и после операции.

Следующим этапом исследований гемостаза больных раком молочной железы было проследить за течением послеоперационного периода больных раком молочной железы, которым дополнительно вводили мексидол (5 % раствор 2 мл) в/в по 100 мг два раза в сутки десять дней.

На фоне мексидола число больных с повышенными значениями каолинового и каолин-кефалинового времени сократилось со 100 % в контроле до 75,5 и 65,5 % – на первые, 50 и 45 % – на третьи сутки послеоперационного периода.

Во второй группе число больных с повышенными значениями ПТИ уменьшилось с 70,5 до 15,5 %.

Развитие гиперфибриногенемии практически равнозначно было отмечено у больных обеих групп.

Однако в целом на фоне мексидола общее число пациентов со сниженными показателями АТ III составило 60,0 %, тогда как в группе контроля эти изменения отмечены у всех пациентов. С целью выявления растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), являющихся индикатором ДВС-синдрома, использовали этаноловый и протамина-сульфатный тесты. Повышение РФМК было установлено практически у всех больных в первой группе, тогда как у больных второй группы значения этого показателя были изменены у 50,0 % больных в различные сроки исследования, при выписке этаноловый и протамина-сульфатный тест были 100 % отрицательны.

Оценку фибринолитической активности крови осуществляли по показателям эуглобулинового фибринолиза. Время лизиса эуглобулинового сгустка в первой группе было ускорено у 60,0 % больных в первые сутки после операции и замедлено у 50 % больных на пятые и седьмые сутки. На фоне мексидола в первые сутки после операции активации фибринолиза не наблюдалось, но на пятые, седьмые сутки выявлялась депрессия фибринолиза в 20 %.

По мере отдаления от дня операции в первой группе существенные изменения претерпевала толерантность плазмы к гепарину: этот показатель увеличивался на 15,3 % на седьмой день и на 96,1 % – при выписке по сравнению с пятым днем после операции. Толерантность плазмы к гепарину во второй группе значительно уменьшалась уже с первого дня после операции, что говорит об активации механизмов противосвертывающей системы. Активность АТ III увеличивалась на 16,9 и 22,5 % на седьмой день и при выписке в первой группе, во второй группе этот показатель увеличивался с третьего дня после операции в среднем на 45 %. Время свободного гепарина в первой

группе увеличивалось на 10,3 и 24,1 % на седьмой день и при выписке, во второй группе показатель повышался на 20 и 40 %.

Таким образом, мексидол не ухудшает состояние гемостаза после проводимой мастэктомии и уменьшает число пациентов с гиперкоагуляцией.

Проведенные исследования показали, что 13,3 % (двое больных из 15) оперативных вмешательств по поводу рака молочной железы в первой исследуемой группе были осложнены тромбообразованиями – тромбоз поверхностных вен левой голени на третьи сутки после мастэктомии по Холстеду и множественный тромбоз в операционной ране к концу первых суток после мастэктомии по Мадену. Была проведена терапия антикоагулянтами, что предотвратило дальнейшее тромбообразование. Все исследуемые больные принадлежали к IIА стадии распространенности опухолевого процесса. У больных с IIIВ, IV стадиями осложнений не наблюдалось. Этим больным проводилась антиоксидантная терапия. Авторы могут предположить, что в данном случае антиоксидантная терапия сыграла немаловажную роль в профилактике внутрисосудистого тромбообразования в послеоперационном периоде.

Проведенные наблюдения показали, что применение адъювантной антиоксидантной терапии при комплексном лечении злокачественных опухолей восстанавливали функциональный статус гемостаза, что в целом сыграло немаловажную роль в профилактике внутрисосудистого тромбообразования в послеоперационном периоде.

Таким образом, включение мексидола в комплексную программу реабилитации больных раком молочной железы корректирует побочные эффекты проводимой цитопенической терапии, уменьшая частоту и выраженность тошноты и рвоты, лейкопении, тяжелой нейтропении. Мексидол уменьшал частоту нарушений гемостаза по гиперкоагуляционному типу и восстанавливал фибринолитические свойства крови.

Список литературы

1. **Деденков, А. Н.** Прогнозирование реакции опухолей на лучевую и лекарственную терапию / А. Н. Деденков, И. И. Пелевина. – М. : Медицина, 1987. – 105 с.
2. **Сосновская, Т. Б.** Применение различных программ парентерального питания в послеоперационный период у онкологических больных / Т. Б. Сосновская, А. А. Соколов // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 2. – С. 43–44.
3. **Сомонова, О. В.** Профилактика нарушений системы гемостаза у онкологических больных, получавших химиотерапию / О. В. Сомонова, А. В. Маджуга, А. Л. Елизарова, Г. Н. Зубрихина // IV Съезд онкологов и радиологов СНГ : тезисы докладов. – Баку, 2006. – С. 450–452.
4. **Маджуга, А. В.** Патогенез, диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза у больных злокачественными новообразованиями / А. В. Маджуга, О. В. Сомонова, А. Л. Елизарова // V Российская онкологическая конференция. – М., 2001.
5. **Макаров, В. А.** Влияние сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты с антиоксидантами на клеточный и плазменный гемостаз / В. А. Макаров, Г. Н. Петрухина, М. Н. Ремов, Н. Т. Мифтахова, М. К. Кузьмич, В. Г. Попов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65. – № 6. – С. 32–36.
6. **Смирнов, О. Н.** Влияние мексидола на показатели гомеостаза у больных раком молочной железы в процессе цитостатической терапии / О. Н. Смирнов, Л. В. Курашвили, В. Э. Олейников, Ю. В. Булавкин, Е. Н. Тумаева // Российский онкологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 37–40.

7. **Maiolo, A.** Hemostasis and cancer: tumor cells induce the expression of tissue factor-like procoagulant activity on endothelial cells / A. Maiolo, A. Tua, G. Grignani // *Haematologica*. – 2002. – V. 87. – P. 624–628.
8. **Mitchell, W. H.** Coagulation problems in patients with cancer / W. H. Mitchell, B. J. Parson, J. Althaus // *Journal of Surgical Oncology*. – 2006. – V. 13. – P. 323–327.
9. **Бергут, Ф. А.** Функция системы свертывания и фибринолиза в процессе роста и метастазирования злокачественных новообразований / Ф. А. Бергут // *Советская медицина*. – 1976. – № 4. – С. 45–57.
10. **Rickles, F. R.** The role of the hemostatic system in tumor growth, metastasis, and angiogenesis; tissue factor is a bifunctional molecule capable of inducing both fibrin deposition and angiogenesis in cancer / F. R. Rickles, M. Shoji, K. Abe // *Int. J. Hematol.* – 2001. – V. 73. – P. 145–150.

Микуляк Надежда Ивановна

кандидат биологических наук, доцент,
заведующая кафедрой физиологии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет

E-mail: normphys@mail.ru

Mikulyak Nadezhda Ivanovna

Candidate of biological sciences,
associate professor, head of sub-department
of human physiology, Medical Institute,
Penza State University

Русейкин Николай Сергеевич

кандидат медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нормальной
физиологии, Медицинский институт,
Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева

E-mail: normphys@mail.ru

Ruseykin Nikolay Sergeevich

Candidate of medical sciences,
professor, head of sub-department
of normal physiology, Mordovia State
University named after N. P. Ogarev

УДК 612.1. 616-006-085

Микуляк, Н. И.

Патогенетическое обоснование применения мексидола в восстановлении основных показателей функционального состояния системы гемостаза у больных раком молочной железы / Н. И. Микуляк, Н. С. Русейкин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 44–53.

УДК 616.921.5-08-076

*И. П. Баранова, О. А. Зыкова, О. Н. Лесина,
Д. Ю. Курмаева, Н. В. Свистунова, Л. А. Шишкова*

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАНДЕМИЧНОГО ГРИППА А (H1N1) И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕРРИТОРИИ ОБЛАСТНОГО ЦЕНТРА

Аннотация. Представлены результаты ретроспективного анализа развития гриппозной инфекции у 32 пациентов от 8 месяцев до 60 лет во время подъема заболеваемости пандемичного гриппа А (H1N1); изучена клиника и особенности противовирусной терапии.

Ключевые слова: грипп, пандемия, клиника, противовирусная терапия.

Abstract. The results of the retrospective analysis of the development of influenza infection in 32 patients from 8 mo. are represented. of up to 60 years during the lift of the morbidity of [pandemichnogo] influenza A (H1N1); clinic and special features of antiviral therapy is studied.

Keywords: influenza, pandemia, clinic, the antiviral therapy.

Грипп, несмотря на успехи медицинской науки, остается неконтролируемой инфекцией, наносящей большой социально-экономический ущерб. Ежегодно в мире гриппом и ОРВИ заболевают до 500 млн человек (10–20 % населения), в 3–5 млн случаев инфекция протекает в тяжелой или осложненной форме [1]. Заболевание вызывается тремя самостоятельными РНК-содержащими вирусами: вирусы гриппа А, В, С. Из них наиболее изменчивым является вирус гриппа А [2]. Основной причиной возникновения эпидемий и пандемий¹ гриппа является формирование штаммов вируса гриппа с измененной нуклеотидной последовательностью в генах гемагглютинаина и нейраминидазы. Существует два типа изменчивости: антигенный дрейф – точечные мутации в гене, связанные с эволюцией и иммуноселекционным прессингом в пределах подтипа, вместе с тем позволяющие новому антигенному варианту ускользать от популяционного иммунитета, вызывая ежегодные подъемы заболеваемости; антигенный шифт (только у вирусов гриппа типа А) – смена гемагглютинаина и (или) нейраминидазы в результате обмена фрагментами генома между разными вирусами при коинфекции чувствительного хозяина, а также возобновление циркуляции исчезнувшего штамма после длительной персистенции в организме хозяина [3].

С конца марта-апреля 2009 г. внимание общественности было обращено к новому штамму вируса А (H1N1)sw-A/(H1N1)/Калифорния/04/09, впер-

¹ Пандемия – увеличившееся и поддерживающееся на высоком уровне распространение инфекции в общей популяции.

вые выделенному в Калифорнии и Мексике. Впоследствии вирус распространился на другие штаты США. В Канаде грипп А (H1N1) зарегистрирован 26 апреля, при этом отмечены две волны заболеваемости: первая волна продолжалась до августа, вторая – с середины сентября до декабря. В Европе грипп зарегистрирован с 27 апреля с пиком заболеваемости в июле и ноябре, причем во вторую волну отмечено увеличение госпитализированных лиц и рост летальных исходов, что было обусловлено характерной для гриппа сезонностью. Вирус гриппа А (H1N1) распространился на все континенты земного шара, что послужило причиной объявления 12.06.2009 ВОЗ VI фазы угрозы пандемии [4].

Большинство эпидемий гриппа за последние 10 лет было связано с циркуляцией вирусов гриппа А (H3N2), тогда как вирусы гриппа А (H1N1) в основном были причиной sporadic заболеваемости. Считается, что специфический иммунитет после перенесенного гриппа остается стойким только по отношению к штамму, вызвавшему заболевание. Однако, учитывая факт формирования иммунитета ко всем белкам вируса, в том числе к консервативным внутренним, образующийся типоспецифический иммунитет в какой то мере предохраняет человека от других вариантов вируса. Так, дети и взрослые < 30 лет оказались полностью серологически негативными к вирусу гриппа А (H1N1). Напротив, лица ≥60 лет имеют некоторый уровень противовирусных антител против нового штамма, что может быть объяснено их предшествующим инфицированием вирусом, генетически или антигенно более близким новому вирусу. В связи с этим появление в популяции вирусов гриппа, резистентных к известным противовирусным препаратам (ремантадин), создало реальную угрозу прогрессирования полиорганной патологии и повышения летальности в период пандемии гриппа А (H1N1) [5–7].

Цель исследования: изучить особенности клинического течения пандемического гриппа А (H1N1) в период эпидемического подъема заболеваемости в областном центре и провести сравнительный анализ противовирусной терапии.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 32 историй болезни пациентов (19 мужчин (59,3 %) и 13 женщин (40,6 %)) в возрасте от 8 месяцев до 60 лет (средний возраст $23,5 \pm 1,0$ года), в том числе дети до 14 лет – 9,3 %, 15–30 лет – 62,5 %, старше 30 лет – 28,1 % с клиническими проявлениями гриппа. Этиологическая диагностика гриппа проводилась путем выявления РНК гриппа А (H1N1) в носоглоточном отделяемом методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. При необходимости пациентам назначалось рентгенологическое обследование. Клиническая характеристика гриппа А (H1N1) оценивалась по выраженности синдрома интоксикации и катаральных проявлений, развитию осложнений и степени тяжести заболевания.

В качестве этиотропной терапии в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Схемы лечения и профилактики гриппа А (H1N1) для детского и взрослого населения» 2009 г. [8, 9] применялись противовирусные химиопрепараты, по использованию которых больные разделены на четыре группы: пациенты, получавшие ингавирин с 18-летнего возраста выделены в первую

группу – 10 больных (31,25 %); тамифлю – семь пациентов (21,8 %) – вторая группа; арбидол с кагоцелом – шесть человек (18,75 %) – третья группа пациентов. У девяти больных (28,1 %), выделенных в четвертую группу, противовирусная терапия осуществлялась другими средствами (виферон, гриппферон и др.). Противовирусные препараты применялись в стандартных возрастных дозировках. Эффективность лечения оценивали по длительности синдрома интоксикации, продолжительности лихорадочного периода, наличию или отсутствию осложнений, а также длительности пребывания больных в стационаре. Группы больных были равноценны по степени тяжести заболевания.

Полученные цифровые данные обработаны методами математического анализа согласно законам вариационной статистики с использованием персонального компьютера с прикладными программами. При вычислении достоверности результатов пользовались таблицами В. С. Генеса, применяемыми в группах с малым числом наблюдений ($n \leq 20$).

Результаты и их обсуждение

У всех заболевших любого возраста на фоне полного здоровья или после кратковременного (1–2 ч) продромального периода, проявляющегося разбитостью, слабостью, головной болью, отмечалось повышение температуры $\geq 37,5$ °С, регистрировалась интоксикация (головная боль, миалгия, боль в глазах, озноб, недомогание). Из катаральных симптомов у всех имели место боль в горле, сухой кашель и другие симптомы поражения верхних дыхательных путей (ринофарингит в 47,8 % случаев). Из осложнений (25,3 %), кроме пневмонии (12,5 %), развивались отит (3,1 %), менингит (3,1 %), острый бронхит (9,3 %). В этих случаях у всех больных отмечен неблагоприятный преморбидный фон в виде хронических бронхолегочных заболеваний (хронический бронхит, пневмосклероз), церебральных заболеваний (посттравматическая энцефалопатия), особенностей конституции (ожирение I–II ст.). У большинства пациентов диагностирована средняя степень тяжести заболевания (87,5 %), у 12,5 % – тяжелая.

Сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии показал, что длительность интоксикационного синдрома у пациентов первой группы была достоверно короче ($4,8 \pm 1,9$ дней), чем во второй ($7,21 \pm 1,1$ дней), третьей ($8,1 \pm 1,18$ дней) и четвертой ($7,3 \pm 1,6$ дней) группах больных. Продолжительность лихорадочного периода у пациентов первой группы (при $p < 0,05$) также была меньше ($2,8 \pm 0,2$ дней) по сравнению с больными второй ($4,42 \pm 1,4$ дня), третьей ($5,16 \pm 1,3$ дней) и четвертой ($4,5 \pm 1,3$ дня) групп, что достоверно отразилось в сокращении длительности пребывания больных в стационаре: первая группа – $6,9 \pm 0,5$ дня, вторая группа – $9,7 \pm 0,8$ дней, третья группа – $10,8 \pm 0,7$ дней, четвертая группа – $9,2 \pm 0,6$ дней. Осложнения чаще регистрировались в четвертой (44 %) и третьей группах пациентов (арбидол + кагоцел) – 33,3 %; во второй (тамифлю) и первой (ингавирин) группах больных осложнения развивались в 3–4 раза реже (14,2 и 10 % соответственно).

Выводы

1. Проведенное исследование показало, что среди госпитализированных больных гриппом А (H1N1) преобладали пациенты в возрасте 15–30 лет.

2. Грипп, обусловленный вирусом А (H1N1), имеет типичную для сезонного гриппа клиническую характеристику, а осложнения возникают у пациентов с неблагоприятным преморбитным фоном.

3. Ингавирин, применяемый с 18-летнего возраста в качестве этиотропной терапии пандемического гриппа А (H1N1), быстро купирует синдром интоксикации, обладает оптимальным противовирусным эффектом и сокращает сроки пребывания больных в стационаре.

4. Осложнения основного заболевания реже развиваются у больных гриппом А (H1N1), получавших терапию ингавирином (старше 18 лет) или тамифлю (независимо от возраста).

Список литературы

1. **Смординцева, Е. А.** Влияние эпидемии гриппа на смертность взрослого населения от соматических болезней на модели Санкт-Петербурга : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Смородинова Е. А. – СПб., 2009. – 18 с.
2. **Александрова, Н. Н.** Синдром системного воспалительного ответа при тяжелых формах гриппозной инфекции / Н. Н. Александрова, Е. Е. Гусев, И. А. Мальчиков // Человек и лекарство : сборник материалов XV национального конгресса. – М., 2008. – С. 19.
3. Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A (H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans / Rebecca J. Garten [et al.] // Published Online. – Science Express Index. – 2009. – 22 May. – V. 10. – P. 11–26.
4. Emergence of a novel swine-origin a (H1N1) virus in Humans (Novel Swine ORIGI Influenza A (H1N1) Virus investigation / Team. F. Dawood [et al.] // N. Engi. J. Med. – 2009. – 18 Jun. – V. 360. – № 25. – P. 2605–2615.
5. **Осидак, Л. В.** Грипп как проблема XXI века / Л. В. Осидак [и др.] // Детские инфекции. – 2009. – Т. 8. – № 3. – С. 3–9.
6. **Покровский, В. И.** Грипп и гриппоподобные инфекции (включая особо опасные формы гриппозной инфекции). Фундаментальные и прикладные аспекты изучения / В. И. Покровский, Д. К. Львов, О. И. Киселев, Ф. И. Ершов // Бюллетень проблемной комиссии. – 2008. – Вып. 2. – 109 с.
7. **Соминина, А. А.** Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / А. А. Соминина. – СПб., 2003. – 78 с.
8. Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А (H1N1) для взрослых и детей : временные методические рекомендации. № 24-0/10/1-5039.
9. **Воробьева, Н. Н.** Эффективность противовирусной терапии гриппа А (H1N1) / Н. Н. Воробьева, Л. М. Наумова, В. В. Масалев, С. Г. Иванцова, Д. А. Лапаева // Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2010. – С. 67.

Баранова Ирина Петровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой инфекционных
болезней, Пензенский институт
совершенствования врачей

E-mail: giuv@sura.ru

Baranova Irina Petrovna

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of infectious
diseases, Penza Institute of advanced
medical studies

Зыкова Ольга Алексеевна

кандидат медицинских наук, ассистент,
кафедра инфекционных болезней,
Пензенский институт
усовершенствования врачей

E-mail: giuv@sura.ru

Zyкова Olga Alexeevna

Candidate of medical sciences, assistant,
sub-department of infectious diseases,
Penza Institute of advanced
medical studies

Лесина Ольга Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра инфекционных болезней,
Пензенский институт
усовершенствования врачей

E-mail: olesinasampe@mail.ru

Lesina Olga Nikolaevna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of infectious
diseases, Penza Institute of advanced
medical studies

Курмаева Джамия Юсуповна

врач-инфекционист, Пензенский
областной центр специализированных
видов медицинской помощи

E-mail: giuv@sura.ru

Kurmaeva Dzhamilya Yusupovna

Infectionist, Penza Region center
of specialized medical care

Свистунова Наталья Владимировна

врач-инфекционист, Пензенский
областной центр специализированных
видов медицинской помощи

E-mail: giuv@sura.ru

Svistunova Natalya Vladimirovna

Infectionist, Penza Region center
of specialized medical care

Шишкова Лидия Алексеевна

врач-инфекционист, Пензенский
областной центр специализированных
видов медицинской помощи

E-mail: giuv@sura.ru

Shishkova Lidiya Alexeevna

Infectionist, Penza Region center
of specialized medical care

УДК 616.921.5-08-076

Баранова, И. П.

Клиническая характеристика пандемического гриппа А (H1N1) и сравнительный анализ противовирусной терапии на территории областного центра / И. П. Баранова, О. А. Зыкова, О. Н. Лесина, Д. Ю. Курмаева, Н. В. Свистунова, Л. А. Шишкова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 54–58.

В. В. Бесчастнов, В. Н. Марамохин

НОВЫЙ СПОСОБ АКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Аннотация. В целях изучения эффективности и безопасности разработанного полукрытого метода лечения гнойных ран авторами предпринято проспективное контролируемое клиническое исследование. В исследование включены 62 больных острой хирургической инфекцией мягких тканей. Использование полукрытого способа лечения гнойных ран позволило расширить показания к наложению первичного отсроченного шва на гнойную рану и тем самым сократить сроки лечения этого контингента больных.

Ключевые слова: гнойная рана, шов, полукрытый способ.

Abstract. The authors performed the prospective controlled clinical trial, in order to study the effectiveness and safety of developed a semi-open method of treatment of purulent wounds. In a research study included 62 patients with acute surgical infection of soft tissues. Using a semi-open method of treatment of purulent wounds allowed to expand indications for the closure of the purulent wound and thereby shorten the treatment of this group of patients.

Keywords: purulent wound, suture, semi-open method.

Несмотря на обилие имеющихся способов, методик и приемов, лечение гнойных ран по-прежнему остается нерешенной проблемой хирургии. В первую фазу раневого процесса на практике используются два основных метода лечения гнойных ран: закрытый метод с различными вариантами активного дренирования [1–3] и метод лечения «под повязкой» с использованием различных препаратов местного действия, который остается наиболее широко распространенным в повседневной хирургической практике [4, 5]. Общеизвестно, что наилучшие функциональные и косметические результаты при лечении гнойных ран мягких тканей зафиксированы при использовании активной тактики, включающей в себя в числе прочих принципов раннее ушивание раны в условиях адекватного дренирования [1, 6]. Однако существует противоречие, заключающееся в различных подходах к принципам выполнения радикальной хирургической обработки гнойного очага, ограничивающее широкое распространение закрытого способа лечения. Если, с точки зрения Н. Н. Каншина [2], разработанный им вариант закрытого способа лечения устраняет необходимость обязательной радикальной хирургической обработки гнойной раны, то, по мнению большинства других исследователей [1, 3, 7], закрытие гнойной раны возможно только после радикальной некрэктомии, в условиях отсутствия перифокального воспаления в области раны и адекватного дренирования. В то же время известно, что «даже самая полноценная хирургическая обработка не может обеспечить абсолютное удаление потенциально нежизнеспособных тканей» [1]. Проблема радикальности хирургической обработки гнойного очага имеет два основных направления решения: во-первых, определение жизнеспособности оставляемых в полости раны тканей; во-вторых, динамическое наблюдение за участками сомнительной жизнеспособности. Если первое направление имеет преимущественно фундаментальный характер и к настоящему моменту не предложено удовлетвори-

ных критериев жизнеспособности тканей для использования в практической деятельности, то идея динамического наблюдения, реализовавшаяся в абдоминальной хирургии в операциях «повторного осмотра», в гнойной хирургии мягких тканей претворяется в жизнь путем повторных хирургических обработок ран [8–10], реализацией видеоэндохирургического способа лечения абсцессов и флегмон мягких тканей [11, 12]. Нами с целью ускорения процессов заживления гнойной раны, улучшения косметического и функционального эффектов разработан полукрытый способ лечения, совмещающий преимущества закрытого способа с возможностью динамического визуального контроля течения раневого процесса (патент на изобретение № 2299024 от 20.05.2007).

Материалы и методы исследования

В целях определения эффективности, безопасности и приемлемости лечения гнойных ран мягких тканей полукрытым способом в условиях общехирургического стационара нами было предпринято проспективное контролируемое клиническое исследование. В исследование включены 62 больных острой хирургической инфекцией мягких тканей. Больные находились на стационарном лечении в городской клинической больнице № 12 (г. Нижний Новгород) и БСМП (г. Дзержинск) в период 2006–2009 гг. Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов от 18 до 75 лет;
- наличие первичной гнойной раны мягких тканей;
- нагноение послеоперационных ран;
- возможность сопоставления краев раневого дефекта без чрезмерного натяжения.

Критерии исключения из исследования:

- анаэробная инфекция;
- тяжелый раневой сепсис;
- беременность;
- онкологические заболевания;
- токсикомания, наркомания;
- нежелание или невозможность выполнения протокола исследования.

В соответствии с поставленными целями выделена контрольная (первая) группа больных – 20 человек, в которой использовался закрытый метод лечения с наложением первичного шва на гнойную рану.

При выявленных противопоказаниях к закрытому способу лечения больные случайным образом распределялись на две подгруппы:

- основная – 20 человек, где применялся разработанный полукрытый способ лечения гнойной раны с последующим наложением первичного отсроченного шва на гнойную рану;
- контрольная (вторая) – 22 человека, где применялся традиционный способ лечения «под повязкой» с последующим наложением раннего вторичного шва.

Противопоказаниями к закрытому методу лечения считали (Кузин М. И., 1981):

- невозможность проведения полноценной хирургической обработки гнойной раны;
- наличие в полости раны очагов некроза;

– наличие резких воспалительных изменений кожи и окружающих тканей;

– невозможность адаптации краев раны без чрезмерного натяжения.

Из 62 обследованных пациентов мужчин было 34 (54,8 %), женщин – 28 (45,2 %). Распределение больных основной и контрольной групп по возрасту и полу представлено в табл. 1. Большинство (47 из 62) больных были трудоспособного возраста – от 20 до 59 лет.

Таблица 1

Распределение больных основной и контрольной групп по возрасту и полу

Возраст (лет)	Группа больных									Всего
	Основная			Контрольная 1			Контрольная 2			
	муж.	жен.	Всего	муж.	жен.	Всего	муж.	жен.	Всего	
до 19	2	–	2	1	–	1	1	1	2	5
20–59	8	8	16	7	8	15	7	9	16	47
60–75	1	1	2	2	2	4	2	2	4	10
Итого	11	9	20	10	10	20	10	12	22	62

В исследование включены пациенты с гнойными процессами различной этиологии. Среди больных было 17 (27 %) пациентов с флегмонами и абсцессами мягких тканей, шесть (10 %) – с карбункулами, восемь (13 %) – с инфицированными ранами мягких тканей, 31 (50 %) – с нагноением послеоперационных ран (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных основной и контрольной групп по характеру заболеваний

Характер заболевания	Группа			Всего	
	Основная	Контрольная 1	Контрольная 2	n	%
	n	n	n		
Острые гнойные хирургические заболевания мягких тканей	7	8	8	23	37
Посттравматические гнойные раны	3	2	3	8	13
Нагноения послеоперационных ран	10	10	11	31	50
Итого	20	20	22	62	100

Из 62 больных воспалительный процесс у 31 локализовался на животе, у 12 – в ягодичной области, у пяти – на спине, у шести – на бедре.

После вскрытия и хирургической обработки гнойного очага пациенты распределялись следующим образом. При отсутствии противопоказаний к наложению первичного шва выполнялось лечение раны закрытым способом.

Методика закрытого способа лечения заключалась в следующем. Швы накладывались только на кожу, все остальные слои гнойной раны оставались неушитыми. Перед ушиванием кожных краев раны в раневую полость устанавливалась через прокол кожи и подлежащих тканей двухпросветная трубка ТММК. К микроканалу трубки ТММК подключалась система капельного вливания, а к широкому каналу – система аспирации. В послеоперационном

периоде проводили постоянное проточно-промывное дренирование, чередуя его с фракционным – каждые 2 ч производили пережатие на несколько минут отводящей трубки.

При наличии противопоказаний к закрытому методу лечения пациентов распределяли следующим образом. Лечение гнойных ран во второй контрольной группе (22 пациента) выполняли открытым способом «под повязкой» [4]. Для местного лечения была выбрана мазь «Левомеколь». Пациентам ежедневно осуществляли перевязки, во время которых после стандартного туалета раны 3 % раствором перекиси водорода накладывали мазь тонким слоем на поверхность раны, полость которой рыхло заполняли стерильными салфетками, пропитанными этой же мазью. После очищения раны, основываясь на принципах активного лечения гнойных ран, закрывали рану ранними вторичными швами.

Основную группу составили 20 пациентов, у которых применяли разработанный полукрытый способ лечения гнойных ран. Устройство для сведения краев раны (спицевой или адгезивный адаптационно-репозиционный аппарат, содержащий две бранши, реечно-винтовой привод и спицы) фиксировали на краях раны и после хирургической обработки гнойного очага края раны сводили, создавая таким образом изоляцию раневой полости от внешней среды, при этом роль изолирующей камеры играли кожные покровы. Если при хирургической обработке жизнеспособность поврежденных тканей или ее сохранение в дальнейшем представлялись сомнительными, то такие ткани оставлялись на месте для тщательного наблюдения за ними в последующем и удаления их в случае некроза или развития инфекционного процесса при повторной санации раны. Проточно-промывное дренирование полости раны осуществляли трубкой ТММК. Через 24 ч производили ревизию раны путем разведения ее краев. При необходимости выполняли повторную хирургическую обработку – удаление некротизированных тканей, санацию раневой поверхности. После чего края раны сводили вновь. При очищении полости раны и сохранении жизнеспособности тканей накладывали первичный отсроченный шов через все слои раны с проточно-промывным дренированием.

В комплекс лечебных мероприятий у больных всех групп была включена антибактериальная и симптоматическая терапия.

Результаты оценивали по клинической эффективности местного лечения ран, определяли качественный и количественный состав раневой бактериальной инфекции с соблюдением приказа МЗ СССР № 535 от 22.04.85, проводили цитологическое исследование мазков-отпечатков из ран, и ультразвуковое сканирование области раневого дефекта. При наложении швов проведены замеры упругих сил, разъединяющих края раны методом динамометрии [13]. Динамометр фиксировался к нити, и в момент сопоставления краев раны узлом регистрировалось максимальное значение усилия, в Ньютонах (Н). В комплекс клинической оценки эффективности местного лечения были включены следующие параметры:

- сроки исчезновения местных признаков воспаления (отек, гиперемия);
- время появления грануляций;
- сроки наложения швов;
- сроки снятия швов (истинная продолжительность лечения);
- наличие раневых осложнений.

Для статистической обработки полученных данных использовалась компьютерная программа Statistica 6.0 [14]. Для оценки статистической значимости различий при сравнении качественных эффектов в парах распределений применяли точный метод Фишера, при сравнении групп по количественному признаку – критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Выборочные параметры, приводимые далее, имеют следующие обозначения: M – среднее, s – стандартное отклонение, Me – медиана, Q_1 – верхний квартиль, Q_3 – нижний квартиль, n – объем анализируемой подгруппы, p – величина статистической значимости различий. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ($p \leq 0,05$).

2. Результаты и обсуждение

Предложенный способ лечения гнойной раны ранее был подробно изучен нами в эксперименте [15]. В процессе представленного исследования проверялась следующая гипотеза: использование разработанного полукрытого способа лечения гнойных ран позволит расширить показания к наложению первичного отсроченного шва на гнойную рану и тем самым сократить сроки лечения этого контингента больных.

Результаты сравнительной оценки эффективности местного лечения гнойных ран при их вторичном заживлении в основной и контрольных группах представлены в табл. 3.

Таблица 3

Клиническая оценка эффективности местного лечения гнойных ран

Критерии оценки	Группа больных		
	Основная, $n = 20$	Контрольная 1, $n = 20$	Контрольная 2, $n = 22$
Исчезновение гиперемии, сут ($M \pm s$)	$2,7 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,7$
Исчезновение отека, сут ($M \pm s$)	$3,4 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,7$
Появление грануляций, сут ($M \pm s$)	–	–	$4,3 \pm 0,5$
Сроки наложения швов, сут	$2,5 \pm 0,8$	Сразу после ХО*	$5,0 \pm 0,8$
Динамометрия при наложении швов, Н	$1,2 \pm 0,2$	$9,5 \pm 1,2$	$21,4 \pm 1,9$
Сроки снятия швов, сут ($M \pm s$)	$10,9 \pm 1,4$	$9,4 \pm 1,8$	$14,3 \pm 1,3$
Раневые осложнения (всего)	3	4	3
из них: нагноение раны	1	1	1
инфильтрат	1	2	1
серома	1	–	–
гематома	–	1	1

*ХО – хирургическая обработка.

При анализе результатов лечения больных представленных трех групп выявлено следующее. Исчезновение местных признаков воспаления происходит на 2–4 сут во всех трех группах больных, при этом между группами по этим показателям не выявлено статистически значимых различий.

Появление грануляций во второй контрольной группе в среднем достигалось на $4,3 \pm 0,5$ сут, параллельно с очищением ран от гноя и некрозов и заполнением их грануляционной тканью исчезали местные признаки воспали-

ния. Клинические наблюдения подтверждались микробиологическими и цитологическими исследованиями. Так, микробная обсемененность раневого отделяемого сразу после вскрытия гнойника была значительно выше критической и составляла ($Me [Q_1; Q_3]$) $1,9 \cdot 10^9$ ($3,7 \cdot 10^7; 5,4 \cdot 10^9$) КОЕ/мл. Цитологическая картина в эти же сроки соответствовала дегенеративно-воспалительному типу ответной реакции с преобладанием воспалительной реакции над альтеративной. Переход раневого процесса во вторую фазу проявлялся снижением количества микробных тел менее чем 10^5 на 1 мл раневого отделяемого, регенераторным или регенераторно-воспалительным типом цитогаммы, что служило показанием к наложению раннего вторичного шва. Ввиду отсутствия визуального контроля течения раневого процесса после наложения швов в основной группе и группе «закрытого» способа лечения данных о появлении грануляций нет. В основной группе для контроля тканей сомнительной жизнеспособности требовалось от одной до четырех санаций раны и ушивание раны производилось значительно раньше по сравнению со второй группой контроля – в среднем на $2,5 \pm 0,8$ сут ($p < 0,001$), до развития грануляций. Показания к прекращению плановых санаций и наложению первичного отсроченного шва: отсутствие в ране видимых некрозов; отсутствие выраженных воспалительных изменений паравульнарных тканей; уменьшение в динамике раневого отделяемого, нормализация температуры тела больного. Отметим, что при решении этого вопроса необходимо руководствоваться в основном клиническими признаками и данными ультразвукового исследования полости раны, так как результаты микробиологического исследования становятся доступны через 3–4 сут. При ретроспективном анализе микробная обсемененность раневого отделяемого перед наложением швов в основной группе составила ($Me [Q_1; Q_3]$) $6,9 \cdot 10^4$ ($4,7 \cdot 10^3; 5,4 \cdot 10^5$) КОЕ/мл.

При динамометрии выявлена следующая закономерность. Максимальное усилие при сближении краев раны ($21,4 \pm 1,9$ Н) отмечено при наложении вторичного шва во второй контрольной группе, очевидно, за счет воспалительных изменений в паравульнарных тканях. Минимальное усилие ($1,2 \pm 0,2$ Н) зафиксировано при ушивании ран основной группы больных. Это связано с тем, что края раны сближаются не шовной нитью, а браншами аппарата, а нить служит лишь для фиксации краев раны. При наложении первичного шва на гнойную рану показатель динамометрии составил в среднем $9,5 \pm 1,2$ Н. Различия между всеми тремя группами по данному признаку статистически значимы ($p < 0,001$).

Интегрирующим показателем лечения гнойной раны является ее полное заживление, т.е. сроки снятия швов. Сроки снятия швов в первой контрольной группе и основной группе составили соответственно ($M \pm s$) $9,4 \pm 1,8$ и $10,9 \pm 1,4$ сут ($p > 0,05$), а при традиционном лечении «под повязкой» – $14,3 \pm 1,3$ сут (различия статистически значимы по сравнению с двумя остальными группами ($p < 0,001$)).

Группы статистически значимо не различались по количеству раневых осложнений (табл. 3). Следует отметить, что ни в одной группе местные осложнения не привели к изменению тактики лечения, и после купирования признаков воспаления, эвакуации сером или гематом активная тактика лечения была продолжена.

Наше исследование подтвердило литературные данные о преимуществе активной хирургической тактики, выразившемся в значительном сокращении

сроков заживления ран, простоте и безболезненности перевязок, значительном снижении расхода перевязочного материала и лекарственных средств в двух группах больных, которым было выполнено раннее наложение первичного шва.

Мы согласны с мнением ряда авторов [1, 7], что использовать «закрытые» методики завершения операции, успешно показавшие себя в специализированных клиниках, в широкой клинической практике вряд ли целесообразно ввиду реальной возможности опасных для жизни больного осложнений. «Радикальная» некрэктомия чаще всего оказывается условно-радикальной, что может быть связано с наличием вблизи гнойной раны жизненно важных анатомических образований (сосудов, нервов, кишечных петель), кроме того, в тканях, составляющих дно и стенки раны, остаются незаметные визуально очаги нарушения кровообращения, участки с высокой обсемененностью микрофлоры. Как известно, в зависимости от генеза образующихся некрозов их дифференцируют на первичные и вторичные [4]. Первичные некрозы являются результатом прямого действия механической травмы и микробных токсинов в зоне повреждения. Вторичные некрозы возникают в связи с возникновением нагноительного процесса и обусловлены действием ряда повреждающих факторов воспаления. В условиях закрытой и даже адекватно дренированной раны это может привести к развитию местных осложнений с возможностью генерализации процесса ввиду отсутствия визуальной оценки течения раневого процесса.

Полуоткрытый метод лечения совмещает в себе преимущества закрытого способа – значительно снижает опасность внутригоспитального инфицирования раны, уменьшает потерю белков и жидкости с раневой поверхности, ускоряет процесс заживления, обеспечивает хорошие косметические и функциональные результаты и обладает собственными: разведение краев раны обеспечивает тщательную ревизию ее полости, удаление некротизированных тканей и раневого экссудата выполняется под контролем зрения, что повышает радикальность и снижает травматичность повторной хирургической обработки. Уменьшение силы натяжения нити приводит к отсутствию прорезывания тканей в области шва, что делает их более устойчивыми к инфекции. Возможность визуального контроля течения раневого процесса позволяет оценить жизнеспособность тканей и в ранние сроки удалять вторичные некрозы. Ревизия полости раны снижает риск возникновения изолированных полостей, отграничения дренажной трубки от основной полости раны. Предупреждается фиксация краев раны в состоянии ретракции.

Применение разработанного нами способа позволяет расширить показания к раннему закрытию гнойной раны в условиях общехирургического стационара, что в условиях проведенного клинического испытания привело к сокращению сроков лечения больных основной группы по сравнению с группой, где применялось лечение «под повязкой» в среднем на $3,4 \pm 0,2$ сут. Это позволяет рекомендовать предложенный способ к широкому практическому применению.

Список литературы

1. Раны и раневая инфекция : руководство для врачей / под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1990. – 592 с.

2. **Каншин, Н. Н.** Принципы закрытого аспирационно-промывного лечения загрязненных и нагноившихся ран / Н. Н. Каншин // Хирургия. – 1989. – № 10. – С. 112–115.
3. **Чадаев, А. П.** Гнойные заболевания пальцев и кисти / А. П. Чадаев, А. Ц. Буткевич, Г. Г. Савзян. – М., 1996.
4. **Даценко, Б. М.** Теория и практика местного лечения гнойных ран / Б. М. Даценко. – Киев : Здоров'я, 1995. – 384 с.
5. **Блатун, Л. А.** Флегмоны и абсцессы: современные возможности лечения / Л. А. Блатун // Лечащий врач. – 2002. – № 1–2. – С. 30–40.
6. **Светухин, А. М.** Этиопатогенетические принципы хирургического лечения гнойных ран / А. М. Светухин [и др.] // Хирургия. – 1999. – № 1. – С. 9–11.
7. Гнойная хирургия: Атлас / С. В. Горюнов, Д. В. Ромашов, И. А. Бутивщинко ; под ред. И. С. Абрамова. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 558 с.
8. **Лыткин, М. И.** Хирургическая обработка ран / М. И. Лыткин, П. Н. Зубарев // Вестник хирургии. – 1990. – № 5. – С. 3–8.
9. **Нечаев, Э. А.** Вторичная хирургическая обработка в лечении инфекционно-гнойных осложнений огнестрельных ран / Э. А. Нечаев, К. А. Ревской // Хирургия. – 1994. – №3. – С. 3–7.
10. **Попов, В. А.** Лечение огнестрельных ран мягких тканей / В. А. Попов, В. В. Воробьев, В. Д. Бадиков, П. Г. Алисов, Н. Н. Зыбина // Вестник хирургии. – 1990. – № 8. – С. 49–53.
11. **Буянов, В. М.** Эндоскопическо-бактериологический метод контроля за течением раневого процесса в дренированных послеоперационных ранах / В. М. Буянов [и др.] // Хирургия. – 1990. – № 11. – С. 135–137.
12. **Сажин, В. П.** Видеоэндоскопическое лечение постинъекционных абсцессов и флегмон / В. П. Сажин, В. А. Юришев, А. А. Авдовенко, А. В. Сажин // Хирургия. – 2005. – № 2. – С. 9–11.
13. **Измайлов, С. Г.** Профилактика послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в абдоминальной хирургии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Измайлов С. Г. – Казань, 1994. – 44 с.
14. **Реброва, О. Ю.** Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006.
15. **Измайлов, С. Г.** Применение внераневой программированной вальностомии в лечении гнойных ран / С. Г. Измайлов, А. А. Ботяков, В. В. Бесчастнов, О. В. Другова // Раны и раневая инфекция : материалы IV Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием и Пленума проблемной комиссии «Инфекция в хирургии» (14–15 мая 2007 г.). – Ярославль, 2007. – С. 116–118.

Бесчастнов Владимир Викторович

кандидат медицинских наук, доцент,
городская клиническая больница № 12
г. Нижний Новгород

E-mail: lancet2003@list.ru

Марамохин Валерий Николаевич

врач высшей категории, заведующий
отделением гнойной хирургии
больницы скорой медицинской
помощи г. Дзержинск

E-mail: lancet2003@list.ru

Beschastnov Vladimir Viktorovich

Candidate of medical sciences, associate
professor, Municipal Clinical Hospital №12,
Nizhny Novgorod

Maramokhin Valeriy Nikolaevich

Doctor of higher category, head of sub-
department of contaminated surgery, Emer-
gency medical care Hospital, Dzerzhinsk

УДК 616-001.4-002

Бесчастнов, В. В.

Новый способ активного лечения гнойных ран мягких тканей /
В. В. Бесчастнов, В. Н. Марамохин // Известия высших учебных заведений.
Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 59–67.

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ МЕТОДОМ НЕИНВАЗИВНОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Аннотация. Проанализировано 164 больных с различными заболеваниями гепатобилиарной системы, в том числе 105 больных хроническим гепатитом С (ХГС), которым помимо обычных методов исследования (биохимический анализ крови, серологическое определение маркеров вирусного гепатита В и вирусного гепатита С, количественное определение дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса гепатита В и рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции), определяли фиброз печени методом непрямой эластометрии на аппарате «Фиброскан» с оценкой степени фиброза по шкале METAVIR. Показано, что почти у 60 % больных с заболеваниями гепатобилиарной системы определяется фиброз печени, среди больных со стадией фиброза F₃₋₄ преобладают пациенты с ХГС. Выявлена прямая корреляция степени фиброза печени по данным эластометрии с длительностью ХГС, активностью ферментов и вирусной нагрузкой.

Ключевые слова: биопсия печени, непрямая эластометрия печени, хронический гепатит С – ХГС, вирус гепатита С – HCV, шкала оценки степени фиброза METAVIR.

Abstract. 164 patients with various diseases hepatobiliaris systems, including 105 sick of a chronic hepatitis C which besides usual methods of research (the biochemical analysis of blood, definition of markers HBV and HCV, quantitative definition of DNA HBV and RNA HCV method PCR), defined fibrosis a liver a method indirect elastometrye on device "Fibroskan" with a degree estimation fibrosis on scale METAVIR are analysed. It is shown that almost at 60 % of patients with diseases hepatobiliaris systems it is defined fibrosis a liver, among patients with a stage fibrosis F₃₋₄ patients with CHC prevail. Direct correlation of degree fibrosis a liver by data elastometrye with duration CHC, activity of enzymes and virus loading is revealed.

Keywords: Biopsya a liver, indirect elastometrye a liver, a chronic hepatitis C – CHC, a virus of a hepatitis C – HCV, a scale of an estimation of degree fibrosis METAVIR.

Введение

Известно, что во многих странах мира, в том числе в России, отмечается высокий уровень заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С [1–3]. В группе социально-значимых заболеваний хронические вирусные гепатиты определяют одну из ведущих проблем, связанных с профилактикой инвалидности и смертности пациентов и с внедрением современных методов диагностики, терапии и реабилитации пациентов. Ранняя диагностика цирроза печени и оценка степени выраженности фиброза печени при хронических гепатитах остается актуальной задачей современного здравоохранения. Вместе с тем проведение биопсии печени, которая считается «золотым стандартом» определения характера патологического процесса в печени, часто оказывается невозможно по тяжести основного или сопутствующих заболеваний и иногда

сопровождается развитием серьезных осложнений. В связи с этими сложностями возникла неотложная потребность в разработке неинвазивных способов диагностики фиброза и цирроза печени [4]. В то же время данные, касающиеся изучения роли непрямой эластометрии, представлены единичными работами [5]. Чрезвычайно важно также обоснование подходов к проведению антифибротической терапии при хронических вирусных гепатитах на основе неинвазивного мониторинга процесса фиброобразования печени по показателям эластометрии. Не менее актуальна возможность индивидуального контроля за эффективностью терапии с учетом показателей неинвазивной эластометрии (как альтернативы пункционной биопсии печени в динамике).

Цель исследования: выделить факторы, влияющие на структуру госпитализированной заболеваемости и оценить выраженность фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С методом неинвазивной эластометрии.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 164 пациента в возрасте 12–57 лет, поступавшие в стационар на протяжении шести месяцев по поводу заболеваний гепатобилиарной системы. Мужчины составили 62 % (102 пациента), женщины – 38 % (62 пациента); работающих было 90 человек (55 %), не работали 74 пациента (45 %). По возрасту пациенты до 20 лет составили 5 % (семь человек), 21–30 лет – 56 человек (34 %), 31–40 лет – 30 % (49 человек), 41–50 лет – 15 % (25 человек), старше 51 года – 16 % (27 человек) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту

Возраст	Абс.	%
1. До 20 лет	7	5
2. 21–30 лет	56	34
3. 31–40 лет	49	30
4. 41–50 лет	25	15
5. Старше 51 года	27	16
Всего	164	100

Этиологию гепатитов подтверждали методом ИФА (иммуноферментного анализа), а также количественным определением ДНК HBV или РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе «Cycler» с оптическим модулем IQ5 (предел количественного определения – 5 МЕ/мл при ДНК HBV и 15 МЕ/мл при РНК HCV). Фиброз печени диагностировали методом непряой (неинвазивной) эластометрии на аппарате «Фиброскан» с определением степени фиброза по шкале METAVIR. Принимали во внимание значение IQR (показатель успешных измерений), который в норме соответствует не более 1/3 числового результата эластометрии и процент достоверно выполненных на аппарате исследований.

Хронический гепатит С (ХГС) диагностирован у 105 пациентов, хронический гепатит В (ХГВ) – у 20 пациентов, хронический гепатит В+С (ХГ В+С) – у трех пациентов, острый гепатит В (ОГВ) верифицирован у шести пациентов, острый гепатит С (ОГС) – у трех пациентов, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) – у двух, аутоиммунный гепатит обнаружен у од-

ного пациента, синдром Жильбера – у двух, острый гепатит А (ОГА) – у двух больных, хронический токсический гепатит – у одного пациента, цирроз печени (клинически) – у трех больных, лептоспироз диагностирован у одного пациента, механическая желтуха – у одного, и у 14 больных не верифицирована этиология гепатита (табл. 2).

Таблица 2

Этиологическая структура заболеваний гепатобилиарной системы

Этиология гепатита	Абс.	%
1. ОГА	2	1,22
2. ОГВ	6	3,7
3. ОГС	3	1,8
4. ХГВ	20	12,2
5. ХГС	105	64
6. ХГ В+С	3	1,8
7. ДЖВП	2	1,22
8. Аутоиммунный гепатит	1	0,61
9. Синдром Жильбера	2	1,22
10. Цирроз печени неясной этиологии	3	1,8
11. Лептоспироз	1	0,61
12. Механическая желтуха	1	0,61
13. Хронический токсический гепатит	1	0,61
14. Хронический гепатит неустановленной этиологии	14	8,6
Всего	164	100

Непрямая эластометрия на аппарате «Фиброскан» проведена 149 пациентам с хроническими поражениями печени; 15 больных с острыми гепатитами, ДЖВП и механической желтухой (переведены в хирургическое отделение) из исследования исключены. Продолжительность заболевания на момент исследования у пациентов с ХГС колебалась в пределах 3–7 лет.

Результаты исследования

Обнаружили стадии фиброза по шкале METAVIR, соответствующие F₀ у 61 пациента (41 %), F₁ – у 28 больных (19 %), F₂ – у 19 человек (13 %), F₃ – у 15 пациентов (10 %), F₄ – у 26 пациентов (17 %) (табл. 3).

Таблица 3

Показатели непрямой эластометрии
у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Стадии фиброза по METAVIR	Абс.	%
F ₀	61	41
F ₁	28	19
F ₂	19	13
F ₃	15	10
F ₄	26	17
Всего	149	100

Оказалось, что в структуре больных с F₃ и F₄ стадиями фиброза по шкале METAVIR преобладают больные с ХГС (53,7 %): при F₃ – 10 из 15 пациентов и при F₄ – 12 из 26.

У 67 больных с ХГС проведено изучение степени фиброза печени в зависимости от величины вирусной нагрузки, продолжительности заболевания, ферментативной активности.

Стадия фиброза F₀ по METAVIR обнаружена у 28 пациентов с ХГС, в том числе у 16 мужчин (56 %) и 12 женщин (44 %). Длительность заболевания ХГС составила $3,82 \pm 0,72$ года, вирусная нагрузка – $10^{4,55 \pm 0,35}$; минимальная степень ферментативной активности по алатаминотрансферазе (АЛТ), аспаркаминотрансферазе (АСТ) выявлена у всех пациентов этой группы (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика хронического гепатита С в зависимости от степени фиброза печени

Степень фиброза по шкале METAVIR	Количество больных	Вирусная нагрузка, МЕ/мл	Длительность ХГС, лет	Ферментативная активность по АЛТ и АСТ
F ₀	28	$10^{4,55 \pm 0,35}$	$3,82 \pm 0,72$	Миним. – 28 (100 %)
F ₁	19	$10^{4,05 \pm 1,94}$	$4,8 \pm 0,67$	Миним. – 16 (83 %); Низкая – 2 (11 %); Высокая – 1 (6 %)
F ₂	7	$10^{5,45 \pm 0,48}$	$3,14 \pm 0,67$	Миним. – 5 (71 %); Умерен. – 1 (14,5 %); Высокая – 1 (14,5 %)
F ₃	10	$10^{5,22 \pm 0,92}$	$5,22 \pm 1,44$	Миним. – 6 (60 %); Умерен. – 2 (20 %); Высокая – 2 (20 %)
F ₄	3	$10^{6,2 \pm 0,4}$	$6,3 \pm 0,9$	Миним. – 2 (67 %); Высокая – 1 (33 %)
Всего	67 (100 %)			Миним. – 57 (85 %); Низкая – 2 (3 %); Умерен. – 3 (4 %); Высокая – 5 (8 %)
ρ_1	$p > 0,05$			
ρ_2	$p > 0,05$			
ρ_3	$p > 0,05$			
ρ_4	$p < 0,001$			
ρ_5	$p > 0,05$			
ρ_6	$p > 0,05$			
ρ_7	$p > 0,05$			

Примечание. ρ_1 – достоверность различий вирусной нагрузки между F₀ и F₁ степенями фиброза печени; ρ_2 – достоверность различий вирусной нагрузки между F₀ и F₂ степенями фиброза печени; ρ_3 – достоверность различий вирусной нагрузки между F₀ и F₃ степенями фиброза печени; ρ_4 – достоверность различий вирусной нагрузки между F₀ и F₄ степенями фиброза печени; ρ_5 – достоверность различий **высокой** ферментативной активности при F₁ и F₂ степенях фиброза печени; ρ_6 – достоверность различий **высокой** ферментативной активности при F₁ и F₃ степенях фиброза печени; ρ_7 – достоверность различий **высокой** ферментативной активности при F₁ и F₄ степенях фиброза печени.

Стадия фиброза F₁ по METAVIR диагностирована у 19 пациентов с ХГС, в том числе у 10 мужчин (53 %) и девяти женщин (47 %). Длительность заболевания ХГС составила $4,8 \pm 0,67$ года, вирусная нагрузка – $10^{4,05 \pm 1,94}$; минимальная степень ферментативной активности (по АЛТ, АСТ) обнаружена у 16 пациентов (83 %), низкая – у двух пациентов (11 %), высокая – у одного пациента (6 %).

Стадия фиброза F₂ по METAVIR выявлена у семи пациентов с ХГС, в том числе у пяти мужчин (71 %) и двух женщин (29 %). Длительность заболевания ХГС составила $3,14 \pm 0,67$ года. Вирусная нагрузка – $10^{5,45 \pm 0,48}$; минимальная степень ферментативной активности (по АЛТ, АСТ) обнаружена у пяти пациентов (71 %), умеренная – у одного пациента (14,5 %), высокая – у одного пациента (14,5 %).

Стадия фиброза F₃ по METAVIR обнаружена у 10 пациентов с ХГС, в том числе у восьми мужчин (80 %) и двух женщин (20 %). Длительность заболевания ХГС составила $5,22 \pm 1,44$ года. Вирусная нагрузка – $10^{5,22 \pm 0,92}$; минимальная степень ферментативной активности (по АЛТ, АСТ) обнаружена у шести пациентов (60 %), умеренная – у двух пациентов (20 %), высокая – у двух пациентов (20 %).

Стадия фиброза F₄ по METAVIR выявлена у тех пациентов (трое больных), у которых проведено полное клинико-лабораторное и вирусологическое обследование (два мужчины и одна женщина). Длительность заболевания ХГС составила $6,3 \pm 0,9$ года. Вирусная нагрузка – $10^{6,2 \pm 0,4}$, минимальная степень ферментативной активности (по АЛТ, АСТ) обнаружена у двух пациентов, высокая – у одного пациента (см. табл. 4).

Заключение

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о том, что среди госпитализированных больных с заболеваниями гепатобилиарной системы доминируют пациенты в возрасте 21–40 лет (79 %) с хроническими воспалительными заболеваниями печени (88,4 %), мужчины (62 %). В этиологической структуре заболеваний преобладает ХГС (64 %); в 8,6 % случаев этиология хронического гепатита не верифицируется. У 59 % больных с хроническим поражением гепатобилиарной системы определяется фиброз печени, в том числе у 27 % – в стадии F₃ – F₄. Среди больных со стадией фиброза F₃ и F₄ преобладают пациенты с ХГС (53,7 %). Выраженность степени фиброза печени у больных ХГС увеличивается с продолжительностью болезни (от $3,82 \pm 0,72$ лет при F₀ до $6,3 \pm 0,9$ лет при F₄). При увеличении степени фиброза печени у больных ХГС определяется высокая вирусная нагрузка (от $10^{4,55 \pm 0,35}$ при F₀ до $10^{6,2 \pm 0,4}$ при F₄; $p < 0,001$) и возрастает ферментативная активность (высокая – у 6 % пациентов с F₁, у 14,5 % – с F₂, 20 % – с F₃ и 33 % – с F₄; при $p > 0,05$).

Выводы

1. Этиология заболевания (хронический гепатит С), фиброз печени (59 % пациентов), трудоспособный возраст (21–40 лет), гендерные факторы (мужской пол) определяют структуру госпитализированной заболеваемости и клиническую характеристику больных гепатологических отделений инфекционного стационара.

2. Прогрессирование фиброза печени при хроническом гепатите С достоверно связано с продолжительностью болезни и уровнем вирусной нагрузки РНК-НСV.

Список литературы

1. **Учайкин, В. Ф.** Неинвазивный мониторинг фиброзирования печени и обоснование антифибротической терапии при хронических вирусных гепатитах у детей : методические рекомендации / В. Ф. Учайкин, Т. В. Чередниченко, В. В. Малиновская [и др.] ; ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. – М., 2008. – 24 с.
2. **Исаков, В. А.** Как определять выраженность фиброза печени и зачем? / В. А. Исаков // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. – 2008. – Т. 1. – № 2. – С. 12–14.
3. О вирусных гепатитах А, В, С, D, E, G для врачей и пациентов. Вопросы клиники, диагностики, лечения. Диета при вирусных гепатитах. Медицинские статьи по вирусным гепатитам. – URL: <http://www.chat.ru/-bychenk/>
4. **Flisiak, R.** Effect of lamivudine treatment on plasma levels of transforming growth factor beta 1, tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and metalloproteinases-1 in patients with chronic hepatitis B. / R. Flisiak, H. Al-Kadasi, J. Jaroszewicz [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2004. – V. 10. – P. 2661–2665.
5. **Fraguelli, M.** Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease / M. Fraguelli, C. Rigamonti, G. Casazza [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – Gut 2007. – V. 56(7). – P. 968–973.

Краснова Людмила Ивановна

кандидат медицинских наук, ассистент
кафедры инфекционных болезней,
Пензенский институт
совершенствования врачей

E-mail: lik72@list.ru

Krasnova Ludmila Ivanovna

Candidate of medical sciences, assistant,
sub-department of infectious diseases,
Penza Institute of advanced
medical studies

УДК 616.36-076-002-006.327

Краснова, Л. И.

Диагностика фиброза печени методом неинвазивной эластометрии у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы / Л. И. Краснова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 68–73.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ
ТЕЧЕНИЯ ГРИППА А (H1N1/2009) В ПЕРИОД
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ**

Аннотация. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции, несмотря на определенные успехи вакцино- и химиопрофилактики, остаются одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем. В 2009 г. началась пандемия гриппа, вызванного новым мутировавшим «мексиканским» штаммом А (H1N1/2009) вируса типа А с принципиально новыми свойствами, названного «свиным гриппом». Представлен анализ клинико-эпидемиологических особенностей течения гриппа А (H1N1/2009) в период эпидемиологического подъема заболеваемости у пациентов с различными клиническими формами заболевания.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), пандемия, грипп типа А (H1N1/2009), симптоматическая картина, пневмония.

Abstract. The influenza and acute respiratory viral infection (ARVI), despite of the certain successes vaccine prevention and chemoprophylaxis remain one of the most actual medical, social and economic problems. In 2009 the pandemic of the influenza caused by a mutated "Mexican" strain A virus subtype H1N1. This virus is a new strain of the virus known as "swine flu". Article describes analysis of clinical and epidemiological data of current of influenza A virus (A/H1N1/2009) during epidemiological rise of sick rate at patients with various clinical forms of disease.

Keywords: acute respiratory viral infection (ARVI), pandemic, influenza A subtype (H1N1), reassortment, clinical signs, pneumonia.

Введение

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), несмотря на определенные успехи вакцино- и химиопрофилактики, остаются одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем. В России на грипп и ОРВИ ежегодно приходится до 90 % от всей регистрируемой инфекционной заболеваемости (до 30 млн больных; из них 45–60 % дети). Экономический ущерб, причиняемый гриппом и ОРВИ, составляет около 86 % от экономических потерь, наносимых инфекционными болезнями [1–5].

Полиэтиологичность заболеваний, нередкое участие в процессе нескольких возбудителей, нестойкость и строгая типоспецифичность иммунитета являются причиной частых повторных заболеваний, что, в свою очередь, приводит в ряде случаев к формированию рецидивирующих и хронических процессов в бронхах и легких [3, 6].

Высокая частота инфекционных заболеваний респираторной системы приводит к ряду неблагоприятных последствий – нарушению физического и нервно-психического развития, задержке созревания иммунной системы, формированию хронической патологии многих органов и систем, социальной дезадаптации человека.

Всемирная организация здравоохранения уже в 2000 г. декларировала необходимость подготовки к пандемии гриппа [7]. Последние события в ми-

ре, вспышка гриппа H1N1 в Мексике с моментальным распространением во многие страны указывают на возможное появление долгожданного штамма гриппа. Наибольшее число зараженных гриппом типа А (H1N1) отмечено в США, Мексике, Канаде и Австралии [8]. По данным ВОЗ, на начало июня 2010 г. в России подтверждено три случая гриппа типа А (H1N1).

Новый штамм вируса гриппа, получившего название «свиной грипп», обладает наибольшим генетическим сходством с вирусом гриппа свиней [9]. Происхождение его точно неизвестно. На данный момент идут споры вокруг того, как назвать данный штамм гриппа. Так, 27 апреля 2009 г. «свиной грипп» назвали «Калифорния 04/2009», 30 апреля производители свинины выступили за переименование «свиной грипп» в «мексиканский» [8]. Вирус гриппа типа А (H1N1), выделенный от больных в США и Мексике, является новым вирусом гриппа, который ранее не выявлялся среди людей.

В возникновении пандемий гриппа можно наблюдать определенную цикличность. В 1918–1919 гг. наблюдалась самая большая вспышка за всю историю изучения гриппа, названная «испанкой» – по месту официальной первичной регистрации в Испании, она была вызвана вирусом гриппа типа А (H1N1).

Тогда инфицированность населения земного шара составила 20–40 % [7, 10]. В 1957–1958 гг. появился «азиатский» грипп, вызванный вирусом типа А (H2N2). Благодаря тому, что вирус был идентифицирован достаточно быстро (в отличие от пандемии в 1918 г., во время которой вирус гриппа еще не был открыт), уже приблизительно через полгода появилась вакцина. Как показали современные исследования, пандемический вирус содержал три гена «птичьего» вируса из популяции диких уток и пять генов штамма вируса гриппа, циркулирующего в то время в человеческой популяции. В 1968–1969 гг. «гонконгский» грипп, вызванный вирусом типа А (H3N2), содержал два гена вируса гриппа птиц из резервуара уток и сохранил шесть генов вируса, циркулирующего в это время среди людей [7]. Смертность в эту пандемию была не столь высока, как в предыдущие, так как антигенные изменения произошли только в гемагглютинине (антигенный шифт), а нейраминидаза вируса осталась неизменной. И хотя наличие антител к нейраминидазе не предотвращает развитие заболевания, это может существенно ослабить тяжесть течения болезни. Вполне вероятно также, что низкая смертность во время этой пандемии была связана с тем, что штамм вируса гриппа циркулировал в мире в этом столетии, и поэтому люди старше 65 лет имели протективные антитела к этому вирусу [11]. В 1977–1978 гг. после 20-летнего перерыва стал снова циркулировать новый вариант вируса типа А (H1N1), названного «русским гриппом». После этой пандемии в мире стали одновременно циркулировать три варианта возбудителя гриппа – типы А (H1N1) и (H3N2) и тип В [7].

Пандемические варианты вируса гриппа возникают посредством как минимум двух условий: реассортации между вирусами гриппа животных/птиц и человека; непосредственной адаптации вируса животных/птиц к человеку [7]. Реассортацией называется обмен целыми сегментами генома, принадлежащими разным вариантам вируса. Такие замены свойственны только вирусу гриппа А, вызывают пандемии и приводят к катастрофическим последствиям во всем мире. Специалистами доказано, что новый вирус гриппа А (H1N1) является реассортантом по трем сегментам генома возбудителя: от «сезонного» вируса гриппа А человека он «приобрел» новые последовательности гена белка РВ1, от возбудителя гриппа А птиц – последовательно-

сти генов белков PB2 и PA, а от вируса гриппа свиней – последовательности генов белков NA, NA, NP, M2, NS2 [8]. Основными условиями, способствующими быстрому распространению гриппа, являются постоянная антигенная изменчивость вируса гриппа типа А, высокая естественная восприимчивость к гриппу большей части населения, простота и легкость воздушно-капельного пути передачи от больного человека к здоровому.

Возбудитель заболевания – вирус гриппа – открыт Richard Shope в 1931 г. [7, 12]. Вирус гриппа типа А впервые выделен от больного человека английскими вирусологами W. Smith, C. H. Andrewes, P. P. Laidlaw в 1933 г., а в нашей стране – А. А. Смородинцевым (1936) [12, 13]. Это РНК-содержащие вирусы, которые относятся к семейству *Orthomyxoviridae* и разделяются на типы А, В, С. Они имеют сферическую форму и размер 80–120 нм. Сердцевина вируса представлена одноцепочечной отрицательной цепью РНК, состоящей из восьми фрагментов, которые кодируют 11 вирусных белков. Вирусы гриппа типа А широко распространены в природе и поражают как людей, так и целый ряд млекопитающих, тогда как типы В и С выделены только от человека [12]. Эпидемически значимыми являются два подтипа вируса гриппа типа А – H3N1 и H1N1 [14].

22 мая 2009 г. грипп А (H1N1/2009) пришел в Россию. 24 мая второй случай гриппа был выявлен у жителя Калужской области. 29 мая третий случай А (H1N1) выявлен у уроженки Белоруссии, прилетевшей в Москву с деловыми целями из Праги, а до этого бывшей в Нью-Йорке.

23 сентября ВОЗ зарегистрировала первую смерть от гриппа А (H1N1/2009) в России. Начиная с этого момента заболеваемость гриппом А (H1N1/2009) в РФ начинает стремительно расти, достигая максимума на 47–48 неделе 2009 г. (конец ноября). По официальным данным Министерства здравоохранения РФ, за период с июля 2009 г. по март 2010 г. в России зарегистрировано 25 339 больных (госпитализированных) и 604 лабораторно подтвержденных летальных случаев заболевания гриппом А (H1N1/2009) (летальность 2,4 %).

Общее количество заболевших и погибших в мире (185 пострадавших стран), по данным Министерства здравоохранения, составило 1 634 011 и 17 799 человек (летальность 1,09 %) соответственно.

В Пензенскую область «свиной грипп» пришел в конце июля 2009 г. Первыми заболевшими были лица, вернувшиеся с отдыха за пределами РФ. Еще четыре «завозных» случая болезни гриппом А (H1N1/2009) были зафиксированы в Пензе в сентябре и октябре. Начиная с 46 недели 2009 г. (с 09.11.2009) на территории Пензенской области отмечается выраженное неблагополучие по заболеваемости гриппом и ОРВИ, чему предшествовала вспышечная заболеваемость гриппом А (H1N1/2009) среди военнослужащих Пензенского артиллерийского инженерного института, занос возбудителя и начало регистрации заболевания среди жителей г. Пензы.

Первично эпидемиологическое неблагополучие по заболеваемости гриппом сформировалось среди населения г. Пензы с последующим вовлечением в эпидпроцесс прочих административных территорий области.

В Пензе показатель заболеваемости в период пика вспышки (47–48 недели) составил 915,0–1245,5 на 100 тыс. населения с преимущественной заболеваемостью в возрастных группах 3–6 и 7–14 лет.

Введение карантинно-ограничительных мероприятий в г. Пензе, включая внеочередные школьные каникулы с 18 по 30 ноября 2009 г., привело к ра-

зобщению основной «ядерной» группы и выраженной тенденции к снижению заболеваемости гриппом и ОРВИ в областном центре начиная с 50–51 недели.

В период с июля по декабрь 2009 г. в Пензенской области подтвержден 71 случай пандемического гриппа. Из них девять случаев – у беременных женщин.

По тяжести клинического течения заболевшие распределены следующим образом:

- 1) легкая форма – 8;
- 2) среднетяжелая форма – 49;
- 3) тяжелая форма – 16.

Летальных исходов от пневмоний за октябрь–декабрь 2009 г. – 38, из них в девяти случаях выявлен пандемический грипп А (H1N1/2009). Показатель летальности составил 12,6 %.

Целью исследования являлось определение клинико-эпидемиологических особенностей течения гриппа А (H1N1/2009) у лиц, госпитализированных в МУЗ ГКБ СМП им. Г. А. Захарьина в период ноябрь – декабрь 2009 г. на основе ретроспективного анализа документальных материалов инфекционных отделений ЛПУ. Для реализации были поставлены следующие основные задачи:

- 1) оценка эпидемиологических аспектов ОРВИ и гриппа А (H1N1/2009) у лиц, госпитализированных в МУЗ ГКБ СМП им. Г. А. Захарьина;
- 2) определение места гриппа А (H1N1/2009) в общей структуре ОРВИ у больных разных возрастных групп;
- 3) изучение и анализ клинико-лабораторных особенностей ОРВИ и гриппа А (H1N1/2009) у пациентов с различными клиническими формами заболевания.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе МУЗ ГКБ СМП им. Г.А. Захарьина г. Пензы. Лабораторная диагностика ОРВИ методом ПЦР выполнена в ООО «Центр здоровья», ул. Красная, 60.

Для анализа клинической картины ОРВИ детально проанализированы 57 архивных историй болезни за период ноябрь – декабрь 2009 г. Из них у 10 (17,5 %) подтвержден грипп А (H1N1/2009).

В настоящую работу были включены данные о больных, госпитализированных в инфекционное отделение № 1 и 2 соответствующего ЛПУ.

При анализе историй болезни авторы выделяли клинико-эпидемиологические данные и сопоставляли их с результатами лабораторных исследований.

У всех наблюдаемых больных при поступлении и в динамике болезни проводилось рутинное лабораторное обследование – клинический анализ крови и мочи, по показаниям – биохимическое исследование крови; проводился расчет лейкоцитарных индексов интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу, индекса Соловьева-Боброва, ядерного индекса по Г. Д. Даштаянцу, индекса сдвига лейкоцитов крови, индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ, лейкоцитарного индекса, гематологического показателя интоксикации.

Части больных в стационаре, а также всем беременным проводилось ПЦР-тестирование на наличие нуклеиновых кислот вируса гриппа А (H1N1/2009) в мазках из носоглотки и ротоглотки, по показаниям выполнялось рентгенографическое исследование легких, направленное на возможную

верификацию пневмонии, бактериологический посев мокроты с целью определения этиологического агента, способствующего осложнению течения данного заболевания.

Результаты и обсуждение

Согласно анализу отчетов и историй болезни двух инфекционных отделений МУЗ ГКБ СМП им. Г. А. Захарьина в 2009 г. было пролечено 414 больных респираторной вирусной инфекцией (31 с подтвержденным гриппом и 383 – ОРВИ), умерло трое больных (летальность 0,72 %).

За октябрь – декабрь 2009 г. пролечено 206 больных ОРВИ и гриппом, умерло трое (летальность 1,5 %). 73 больных по эпидемиологическим показаниям обследованы на пандемический грипп А (H1N1/2009), из них у 14 больных было лабораторное подтверждение, двое умерли от осложнений (первичная вирусная пневмония и отек легких) – летальность 14 %, трое выписаны с выздоровлением, восемь переведены в Областной центр специализированных видов медицинской помощи (ОЦСВМП) (из них три беременных), которые также выписаны с выздоровлением, одной больной самовольно ушел из отделения. За этот же период было пролечено 29 больных с пневмонией, трое из которых умерли.

Анализ 57 выборочно взятых историй болезни за ноябрь – декабрь 2009 г. с диагнозами ОРВИ и грипп (в том числе 10 историй болезни с диагнозом грипп А (H1N1/2009)) показал следующее: минимальный возраст среди заболевших – 14 лет (ограничивался приказом, распределяющим потоки больных в стационары по возрастному критерию); максимальный – 85 лет. Средний возраст больных составил 32 года, причем 42 % больных были в возрасте от 20 до 40 лет, 29 % – в возрасте 14–29 лет. Мужчины составили 63 % из общего количества анализируемых больных.

Поскольку вирус пандемического гриппа А (H1N1/2009) отличается по антигенным свойствам от сезонных гриппов последних десятилетий, заболевание протекает с большим охватом молодой неиммунной популяции, в особенности детей и молодежи в возрасте от 20 до 50 лет, в сравнении с обычными сезонными вспышками гриппа (самые тяжелые случаи отмечены у людей младше 50 лет, тогда как при сезонном гриппе 90 % летальных исходов приходятся на лиц старше 65 лет).

Вакцинация против сезонного гриппа отсутствовала у 30 % госпитализированных, у 70 % установить данный показатель было невозможно из-за отсутствия данных в анализируемых историях болезни.

Клиническая картина: наиболее часто пациенты отмечали острое начало заболевания с появления катаральных явлений и подъема температуры. Кашель, ринорея и заложенность носа появлялись в большинстве случаев в первые дни заболевания одновременно. Практически половина больных (51 %) поступала в стационар с первого по третий день заболевания, позже третьего дня от начала заболевания – 49 %.

Заболевание протекало на фоне субфебрильной температуры (28 %) или гипертермии (72 %). Практически у всех больных наблюдалась гиперемия слизистой ротоглотки различной степени выраженности. Одышка выявлена у 11 % больных, у большинства из которых она наблюдалась с первых дней заболевания.

Со стороны респираторного тракта в 93 % случаев больные предъявляли жалобы на наличие кашля, причем в подавляющем большинстве случаев он был сухим и малопродуктивным. В 46 % случаев отмечались ринорея и заложенность носа, в 20 % больные указывали на наличие дискомфорта и боли в грудной клетке, в 9 % наблюдалось кровохарканье.

Боль в горле имела место в 41 % случаев, головная боль – в 39 %, боль в глазных яблоках – в 7 %, миалгия отмечалась у 27 % больных, а артралгия – у 9 %.

У 10 % пациентов были также диагностированы симптомы кишечной дисфункции: боли в животе (7 %), тошнота и рвота (5 %), жидкий стул без патологических примесей (2 %). Важно заметить, что у большинства больных симптомы поражения респираторного и желудочно-кишечного тракта появлялись одновременно. Графическое отображение основной симптоматической картины представлено на рис. 1.

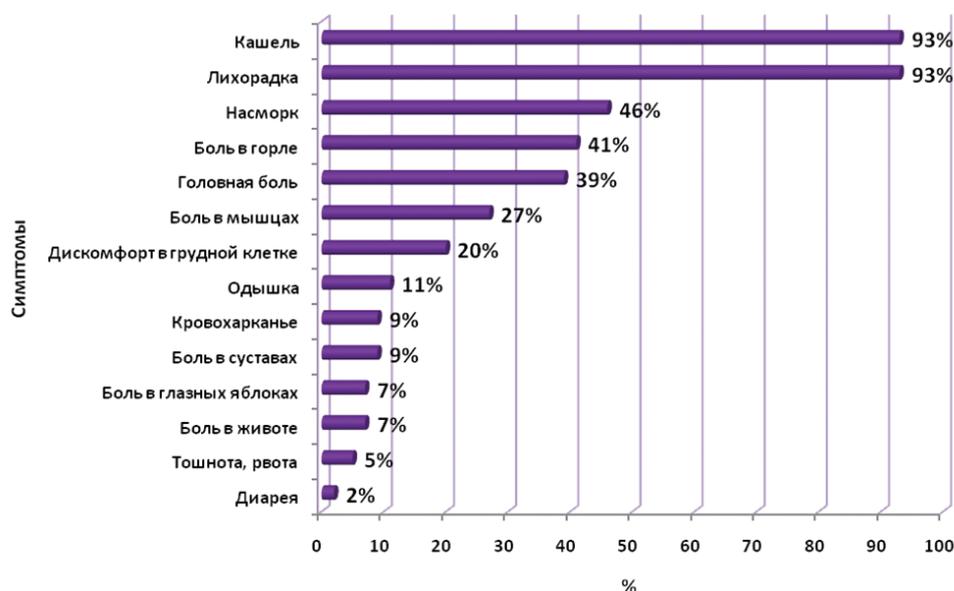


Рис. 1. Клинические симптомы у больных гриппом и ОРВИ

В процессе госпитализации применялись следующие инструментальные методы диагностики: рентгенографическое исследование легких выполнено 49 (87,5 %) больным, из них практически у трети (39 %) была выявлена пневмония, причем в двух случаях диагностирована полисегментарная, а в остальных случаях – долевая (левосторонняя у шести и правосторонняя у пяти больных) пневмония. У шести из 19 (31 %) больных обнаружена двухсторонняя пневмония. 12,5 % больных данное исследование не проводилось, в эту группу вошли три беременные, двое больных, которые в течение первых суток переведены в ПОЦСВМП, один пациент, отказавшийся от лечения, и в одном случае причина невыполнения неясна.

Бактериологический посев мокроты выполнялся в 14 % случаев, его результаты представлены на рис. 2.

ПЦР-диагностика использовалась в 38,5 % случаев, при этом у 50 % больных отмечен положительный результат, т.е. обнаружена РНК высокопатогенного вируса гриппа А (H1N1/2009), у 36 % пациентов зарегистрирован

отрицательный результат и информацию об итогах исследования у 14 % больных проанализировать не удалось.



Рис. 2. Результаты бактериологического посева мокроты

В результате анализа лабораторных данных выявлено, что в острую фазу болезни со стороны крови наблюдается изменение уровня лейкоцитов (при $n = 57$): у 15 (26,3 %) человек отмечен умеренный лейкоцитоз, лейкопения обнаружена лишь у шести (10,5 %) пациентов. На фоне анемии заболевание протекало у 11 (19,3 %) больных (при $n = 57$). У девяти (18 %) человек наблюдалась тромбоцитопения (при $n = 50$). Снижение уровня гематокрита имели 23 (46 %) пациента (при $n = 50$). Картина крови у 12 (24 %) больных в этой группе носила выраженный воспалительный характер с увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) более 20 мм/ч (при $n = 50$). Определение лейкоцитарной формулы было выполнено 31 больному, выявлены следующие особенности: моноцитоз наблюдался у 11 (35,5 %) больных (абсолютный – у двух (18 %), абсолютный и относительный – у девяти (82 %)), моноцитопения – у четырех (13 %) пациентов (абсолютная – у двух (50 %), абсолютная и относительная – у двух (50 %)), лимфопения выявлена у 19 (61,3 %) человек (абсолютная – у 11 (37 %), абсолютная и относительная – у восьми (26 %)), нейтрофилез – у 12 (39 %) больных (абсолютный – у четырех (33,3 %), относительный – у одного (8,3 %), абсолютный и относительный – у семи (58,3 %)).

Индексный анализ гематологической картины крови анализируемых больных показал, что в острый период болезни отмечаются изменения гематологических показателей, коррелирующих с уровнем интоксикации. О наличии данного состояния свидетельствует увеличение значения гематологического показателя интоксикации $> 0,62 \pm 0,09$ у 26 (86 %) больных (при $n = 30$), в среднем показатель равен $5,93 \pm 2,7$. О том что эндогенная интоксикация имеет инфекционную природу, свидетельствует снижение индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ $< 1,87 \pm 0,76$ у 32 (65,3 %) пациентов (при $n = 49$), аутоиммунное происхождение выявлено у четырех (8,2 %) больных, в среднем по группе показатель имеет значение $1,16 \pm 0,29$. Согласно определению значений лейкоцитарного индекса интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу степень выраженности эндогенной интоксикации имела у 19 (61,3 %) человек легкое течение (при $n = 31$), у трех (9,7 %) – средней степени тяжести, у четырех (12,9 %) – тяжелое, в среднем по группе показатель равен $3,3 \pm 1,22$.

По этому же индексу можно сказать, что у семи (22,6 %) больных интоксикация связана с продуктами аутолиза, у семи (22,6 %) пациентов – с бактериальными токсинами. О развитии выраженного воспалительного процесса и снижении иммунологической реактивности говорит увеличение значения индекса сдвига лейкоцитов крови $> 1,96 \pm 0,56$ у 24 (77,4 %) больных (при $n = 30$), в среднем показатель равен $3,62 \pm 1$. Согласно оценке ядерного индекса Г. Д. Даштаянца общее состояние у 21 (67,7 %) больного расценивалось как удовлетворительное (при $n = 31$), а у 10 (32,3 %) – как средней степени тяжести, в среднем индекс равен $0,26 \pm 0,01$. Если характеризовать выраженность реализации иммунологической защиты организма, то у шести (19,4 %) больных превалировал гуморальный иммунитет, в то время как у 25 (80,6 %) человек – клеточный, о чем свидетельствует лейкоцитарный индекс, в среднем равный $0,26 \pm 0,06$.

Для оценки качественного состояния нейтрофилов определяли индекс Соловьева – Боброва (индекс ядерного сдвига). В итоге получили, что у семи (23 %) больных был сдвиг нейтрофильной формулы вправо (гипорегенераторный ядерный сдвиг), что может наблюдаться при угнетении продукции нейтрофилов в красном костном мозге и при преобладании в периферической крови зрелых форм этих клеток. У 19 (64 %) пациентов отмечен сдвиг нейтрофильной формулы влево регенераторного характера, что свидетельствует, с одной стороны, о наличии и достаточной выраженности патологического процесса в организме (чаще именно воспалительного характера), с другой стороны, об адекватной защитно-приспособительной реакции организма на этот патологический процесс. У четырех госпитализированных пациентов (13 %) данный показатель имел норморегенераторный характер.

Согласно результатам определения биохимического профиля 44 (77,19 %) больных гипопроотеинемия наблюдалась у шести (26 %) человек (при $n = 23$), наличие гипергликемии отмечалось у пяти (12,5 %) пациентов (при $n = 40$), увеличение активности АЛТ – у 15 (41,7 %) (при $n = 40$), гипербилирубинемия – у семи (15,5 %) больных (при $n = 45$), увеличение уровня мочевины и креатинина – у трех (8,1 %) человек (при $n = 37$).

Такие изменения напоминают картину сепсиса, который сопровождается выраженной эндогенной интоксикацией и полиорганным поражением. Очевидно, что вирус гриппа вызывает у больного выраженную иммуносупрессию и капилляротоксикоз с коагулопатией, приводящие к осложнениям в виде геморрагического отека легких, мозга и быстрой активизации сопутствующей микрофлоры.

Восемь больных (14 %) прошли через ОРИТ, четверем из них проводилась ИВЛ.

Средний показатель койко-дней (при проведении полного курса терапии в отделении) составил $9 \pm 1,4$.

Больным, госпитализированным в данное ЛПУ, проводилась терапия следующего характера: только противовирусная – 10 (17,85 %) больным, только антибактериальная – трем (5,35 %) пациентам, комбинированная – 43 (76,8 %). При этом противовирусная терапия проводилась одним препаратом 10 (18,9 %) больным, двумя – 41 (77,4 %) человеку, тремя и более – двум (3,7 %) пациентам. Для выполнения антибактериальной терапии использовался один препарат у 17 (37 %) человек, два – у 15 (41,3 %), три и более лекарственных средств – у 10 (21,7 %).

В итоге по исходу госпитализации наблюдались следующие соотношения: полное выздоровление – 11 (19,3 %) человек, 36 выписаны с улучшением (63,2 %), шесть пациентов переведены в ПОЦСВМП (10,5 %), один человек отказался от лечения (1,7 %) и трое умерли (5,3 %).

В результате анализа лабораторно подтвержденных случаев пандемического гриппа А(Н1N1/2009) выявлено, что в целом клиническая картина отражала вышеизложенные тенденции: в 100 % случаев отмечалась лихорадка и сухой малопродуктивный кашель с первого дня заболевания, 70 % больных жаловались на заложенность носа, 60 % – на головную боль, 50 % – на боли в горле, 30 % отмечали боли в глазных яблоках, боли в мышцах и суставах, у 10 % больных отмечалась одышка, боли в животе, тошнота, рвота.

В среднем больные были госпитализированы на третьи сутки от начала заболевания. Никто из 10 больных не был привит от сезонного гриппа. Половина пациентов была в возрасте от 21 до 40 лет, 30 % – в возрасте от 14 до 20 лет и лишь 20 % – старше 40 лет.

У троих больных (30 %) диагностирована пневмония, в том числе у двух умерших, которые прошли через ОРВИ и находились на ИВЛ.

При анализе лабораторных данных обращает на себя внимание тот факт, что картина крови носила выраженный воспалительный характер с ускорением СОЭ более 20 мм/ч у 20 % больных. У 30 % госпитализированных имело место снижение уровня гематокрита. В 10 % отмечено наличие тромбоцитопении.

В лейкоцитарной формуле у половины пациентов отмечалась абсолютная и относительная эозинофилия и лимфопения, в 75 % случаев имел место моноцитоз (относительный у одного больного, абсолютный и относительный у двух пациентов). Гипорегенераторный ядерный сдвиг выявлен у 25 % больных, а регенераторный – у 50 %.

Согласно итогам госпитализации полное выздоровление наблюдалось у двух пациентов (20 %), пять человек переведены в ПОЦСВМП (50 %), один отказался от лечения (10 %), умерло двое (20 %).

Анализ летальных случаев показал, что все больные обратились за медицинской помощью позднее трех суток от начала заболевания (точнее, на третьи, четвертые и пятые сутки), никто из них не принимал противовирусные препараты до госпитализации, никто не был привит от сезонного гриппа; двое больных имели тяжелую сопутствующую патологию: у одной больной – «ИБС, атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь II ст. Сахарный диабет II типа, субкомпенсация. Ожирение II ст.», у второго – «Декомпенсированный цирроз печени, бак. эндокардит в анамнезе с митральной недостаточностью и нарушением ритма. Диффузный пневмосклероз». У третьего больного отмечалось ожирение II–III ст., метаболический синдром, гепатоз печени; у всех больных течение болезни осложнилось тяжелой вирусной двусторонней пневмонией, альвеолярным некардиогенным отеком легких (так называемым острым респираторным дистресс-синдромом), у двоих больных подтвержден пандемический грипп А (Н1N1/2009); у одной больной вирус гриппа из трупного материала не выделен (при жизни не обследована из-за недостаточности тест-систем на ПЦР диагностику). У двоих больных осложнение присоединилось на седьмые и восьмые сутки заболевания, у третьей больной – на третьи сутки (пневмония диагностирована при поступлении); основными жалобами при поступлении были лихорадка выше

38 °С, слабость, сухой малопродуктивный кашель, заложенность носа, ломота в теле, у одной больной отмечалась тошнота и рвота; появление осложнений характеризовалось быстротой развития (за несколько часов), появлением или усилением одышки, в том числе в покое, появлением цианоза губ и слизистых, кровохарканьем, усилением слабости, вялостью, изменением психического состояния, бессознательным состоянием, сонливостью или трудностью пробуждения и периодическими или постоянными конвульсиями, сильной слабостью, сохранением постоянно высокой температуры, не снижающейся приемом жаропонижающих средств, упорной, непроходящей тошнотой или рвотой, тяжелым обезвоживанием.

В трети случаев присоединяется вторичная бактериальная инфекция (главным образом, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*) с развитием вторичной бактериальной пневмонии. Ухудшение состояния пациентов происходит обычно через 3–5 дней после появления первых симптомов, развивается быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей, дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром со стойкой гипоксемией, что требует их немедленного помещения в палату интенсивной терапии. Отличительной чертой нового вируса является большое число ранее здоровых лиц в возрасте от 20 до 40 лет, у которых болезнь быстро прогрессировала до тяжелой или летальной формы. Кроме того, тяжелые случаи заболевания имели место у беременных женщин (особенно в третьем триместре) и у лиц с ожирением (особенно с патологическим ожирением). С точки зрения уязвимости населения особое беспокойство вызывает то, что вирус гриппа А (H1N1/2009) склонен вызывать более тяжелые и смертельные инфекции в 50–80 % случаев у людей, страдающих хроническими заболеваниями (главным образом, заболеваниями органов дыхания, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом). Важной и отличительной характеристикой летальных исходов гриппа А (H1N1/2009) является задержка с началом противовирусной терапии.

При прогрессирующем ухудшении состояния в анализах крови нарастали лейкопения, лимфопения, палочкоядерный сдвиг, тромбоцитопения, ускорение СОЭ и гипопропротеинемия.

Выводы

1. Проведенный дефинитивный анализ показал, что среди заболевших гриппом А (H1N1/2009) преобладают пациенты в возрасте от 20 до 40 лет.
2. Клиническая картина пандемического гриппа в целом сходна с сезонным гриппом, однако ряд симптомов, таких как раннее появление сухого, малопродуктивного кашля в первые часы заболевания вместе с появлением лихорадки или незадолго до нее, и симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе и диарея) отличают пандемический грипп от сезонного.
3. Тяжелое течение и летальные исходы при пандемическом гриппе связаны с развитием тяжелой вирусной пневмонии, разрушающей ткань легких, и полиорганной недостаточности.
4. В картине крови у больных пандемическим гриппом, особенно в тяжелых и осложненных случаях, часто отмечались лейкоцитоз или лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, моноцитоз, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг нейтрофильной формулы влево, ускорение СОЭ, снижение гема-

токрита, а в биохимическом профиле – увеличение активности АЛТ, билирубинемия, гипопроteinемия, возрастание уровня мочевины и креатинина.

5. Особенности клинической картины, позволяющей прогнозировать тяжелое течение гриппа А (H1N1/2009) и возможность летального исхода, являются: одышка, примесь крови в мокроте, боль в грудной клетке, гипотония, упорная тошнота или рвота, тяжелое обезвоживание, нарушение нервно-психического статуса больного.

Заключение

Таким образом, выполненная работа расширяет спектр представлений о этиологической роли гриппа А (H1N1/2009) в структуре ОРВИ, показывает основные эпидемиологические моменты, касающиеся распространения и существования вируса в популяции и нацеливает на оптимизацию диагностического поиска с целью уточнения этиологии ОРВИ, подчеркивая необходимость широкого внедрения молекулярно-генетических методов (ПЦР) диагностики в повседневную рутинную практику.

Список литературы

1. **Юргель, Н. В.** Сезон гриппа / Н. В. Юргель, К. С. Давыдова // Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской техники. – 2010. – № 1. – С. 14–19.
2. **Голубев, Д. Б.** Ожидаемая пандемия гриппа / Д. Б. Голубев, О. К. Кузнецов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – № 3. – 2009. – С. 5–11.
3. **Этиология современного гриппа / О. М. Литвинова, Е. А. Смородинцева, Н. И. Коновалова [и др.]** // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2001. – № 1. – С. 5–9.
4. **Коновалова, Н. И.** Мониторинг эволюции вирусов гриппа человека в России как часть системы подготовки к вероятной пандемии / Н. И. Коновалова, В. А. Григорьева, Т. М. Гудкова // Вестник Рос. военно-мед. академии. – 2008. – № 3. – Т. 23. – С. 305. – (Приложение 2. Ч. II. Конгресс «Экофорум 2008»).
5. **Коновалова, Н. И.** Эволюционная изменчивость вирусов гриппа А, циркулировавших в России в 1997–2007 гг. : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Коновалова Н. И. ; Учреждение Российской Академии медицинских наук научно-исследовательский институт экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН. – СПб., 2009. – 28 с.
6. **Грипп как проблема XXI века / Л. В. Осидак, В. П. Дринеvский, М. К. Ерофеева [и др.]** // Детские инфекции. – 2009. – № 3. – Т. 8. – С. 3–9.
7. **Деева, Э. Г.** Грипп. На пороге пандемии / Э. Г. Деева. – М. : GEOTAP-Медиа, 2008. – С. 16–44.
8. **Чуйкова, К. И.** Высокопатогенный грипп А (H₁N₁) / К. И. Чуйкова ; Сибирский государственный университет. Кафедра инфекционных болезней ФПК и ППС. – Томск, 2008. – URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/WHO_OFFLU2009_05_15.pdf. – 10.04.2010.
9. **Грипп А/H₁N₁ как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клинико-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики) : пособие для врачей / О. И. Киселев, Ф. И. Ершов, Т. В. Сологуб, М. Г. Романцов.** – СПб. – Харьков – Ужгород, 2009. – URL: http://www.polysan.ru/arxiv/ah1n1_emerjentnaya_inf.pdf - 10.04.2010.
10. **Эрлихман, В. В.** Потери народонаселения в XX веке / В. В. Эрлихман. – М. : Медицина, 2004. – 132 с.
11. **Simonsen, L.** Pandemic influenza and mortality: past evidence and projections for the future. / L. Simonsen, D. R. Olson, C. Viboud // The threat of pandemic influenza: are we ready? Institute of Medicine. – 2004. – 16 Nov. – 412 p.

12. Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / под ред. О. И. Киселева, И. Г. Маринича, А. А. Соминой. – СПб. : Боргес, 2003. – 244 с.
13. **Маянский, А. Н.** Вирус гриппа А: строение, экология, патология / А. Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 6. – Т. 1. – С. 8–17.
14. **Белов, А. Б.** Анализ эпидемиологической обстановки по гриппу А (H1N1) и эпидемиологический прогноз / А. Б. Белов, П. И. Огарков // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 1. – С. 45–51.

Митрофанова Наталья Николаевна
старший преподаватель, кафедра
микробиологии, эпидемиологии,
инфекционных болезней, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет

E-mail: meidpgumi@yandex.ru

Мельников Виктор Львович
кандидат медицинских наук,
заведующий кафедрой микробиологии,
эпидемиологии, инфекционных
болезней, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет

E-mail: meidpgumi@yandex.ru

Юрина Наталья Викторовна
ассистент, кафедра микробиологии,
эпидемиологии, инфекционных
болезней, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет

E-mail: meidpgumi@yandex.ru

Бурко Павел Александрович
студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет

E-mail: meidpgumi@yandex.ru

Mitrofanova Natalya Nikolaevna
Senior lecturer, sub-department
of microbiology, epidemiology
and infectious diseases, Medical Institute,
Penza State University

Melnikov Viktor Lvovich
Candidate of medical sciences,
head of sub-department of microbiology,
epidemiology and infectious diseases,
Medical Institute, Penza State University

Yurina Natalya Viktorovna
Assistant, sub-department of microbiology,
epidemiology and infectious diseases,
Medical Institute, Penza State University

Burko Pavel Alexandrovich
Student, Medical Institute,
Penza State University

УДК 616.61-002.15.036.22

Митрофанова, Н. Н.

Сравнительный анализ клинко-эпидемиологических особенностей течения гриппа А (H1N1/2009) в период эпидемиологического подъема заболеваемости / Н. Н. Митрофанова, В. Л. Мельников, Н. В. Юрина, П. А. Бурко // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 74–85.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ

Аннотация. С целью повышения эффективности диагностики диссеминированного туберкулеза легких у 43 больных с трудностями верификации диагноза туберкулеза легких определяли спонтанную и индуцированную антигеном *M. bovis* (BCG) продукцию фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) периферическими мононуклеарными клетками крови и уровень антител к *M. tuberculosis* в сыворотке крови. Установлено достоверное повышение стимулированной *M. bovis* (BCG) продукции ФНО- α и увеличение уровня антимикобактериальных антител у больных туберкулезом по сравнению с пациентами с саркоидозом и другими интерстициальными заболеваниями легких. Это может служить дополнительными критериями, подтверждающими туберкулезную этиологию патологического процесса.

Ключевые слова: туберкулез, саркоидоз, фактор некроза опухолей-альфа, антитела, диагностика.

Abstract. Increase of efficiency of diagnostics of disseminated pulmonary tuberculosis. We researched 43 patients with difficulties of verification of the diagnosis. We studied the production of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) by peripheral mononuclear blood cells (spontaneous and in response to *M. bovis* /BCG/) and level of antibodies against *M. tuberculosis* in serum. It was found increase of production TNF- α , in vitro in response to *M. bovis* (BCG) and increase of antibodies level against *M. tuberculosis* from patients with pulmonary tuberculosis in comparison with patients with sarcoidosis and others disseminated pulmonary diseases. This can serve as additional criteria confirming a tubercular etiology of pathological process.

Keywords: a tuberculosis, sarcoidosis, tumor necrosis factor- α , an antibody, diagnostics.

В последние годы отмечается увеличение числа больных с диссеминированными (интерстициальными) заболеваниями легких. Это связано не только с улучшением качества диагностики, но и с истинным ростом заболеваемости [1, 2]. По-прежнему сохраняется высокий процент диагностических ошибок при диссеминированных процессах в легких [3]. Атипичность клинико-рентгенологической картины, отсутствие микобактерий туберкулеза, нормергические и отрицательные результаты туберкулиновых проб, невозможность в ряде случаев использования морфологических методов верификации диагноза приводят к трудностям дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких с другой легочной патологией [4]. Это заставляет исследователей искать новые подходы к диагностике этих заболеваний.

В противоинфекционной защите организма от внутриклеточной инфекции велика роль провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) [5]. Он имеет значение в формировании гранулем и индукции макрофагальной активности [6, 7], ограничении размножающейся микобактериальной популяции на ранних стадиях иммунного ответа [5]. С нарушением продукции этого цитокина связывают такие клинические проявления туберкулезной инфекции, как лихорадка, потеря в весе, тканевые повреждения, формирование геморрагического некроза и др. [8].

Целью исследования было выявление дополнительных критериев дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза с другими интерстициальными заболеваниями легких на основе использования иммунологических методов, а именно определения продукции ФНО- α и уровня специфических антител к *M. tuberculosis*.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 43 больных с интерстициальными заболеваниями легких различной этиологии, имевших трудности в верификации диагноза. Из них мужчин – 14, женщин – 29, возраст от 22 до 60 лет. После комплексного клиничко-рентгенологического, микробиологического и, в ряде случаев, гистологического обследования диагноз диссеминированного туберкулеза легких установлен у 13 человек (группа 1), саркоидоза легких – у 12 (группа 2), диссеминации другой этиологии (фиброзирующий альвеолит, метастатические поражения легких, пневмокониозы, двусторонние пневмонии) – у 18 человек (группа 3). В качестве контроля обследовано 16 здоровых лиц.

У пациентов групп 1 и 2 проводили определение спонтанной (не стимулированной) и индуцированной антигеном *M. bovis* (BCG) продукции фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) в супернатантах культур периферических мононуклеарных клеток крови. ФНО- α определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием двух моноклональных антител (тест-система Белорусского НИИ гематологии и переливания крови). Супернатанты культур мононуклеарных клеток получали путем краткосрочного (24 ч) культивирования мононуклеаров, выделенных из периферической венозной крови на градиенте плотности фиколл-урографин ($\rho = 1,114$ г/см при 200g). Культивирование клеток осуществляли в среде RPMI (Flow Laboratories), содержащей 10 % инактивированной нагреванием эмбриональной телячьей сыворотки, 2 mM глутамина и по 100 ед/мл пенициллина и стрептомицина при $t = 37$ °C в атмосфере повышенной влажности и CO₂. В качестве специфического стимулятора использовали *M. bovis* (BCG), предварительно культивированные на среде Левенштейна-Иенсена, в рабочей концентрации 50 мкг/мл. Концентрацию ФНО- α вычисляли путем построения калибровочной кривой по результатам титрования рекомбинантного ФНО- α и выражали в пг/мл. Рассчитывали разность между индуцированной и спонтанной продукцией ФНО- α (Δ BCG).

Дополнительно у всех пациентов проводили определение суммарных (Ig A, M, G) антител к антигенам *M. tuberculosis* в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем АТ-Туб-Бест-стрип (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Учет результатов осуществляли путем измерения оптической плотности на многоканальном иммуноферментном анализаторе марки «Линкэй» (г. Санкт-Петербург, НПО «Научные приборы»).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft® Excel для Windows^{XP}® и Statistica-6. Использовали методики описательной статистики (среднее арифметическое (M), ошибка средней арифметической (m), интервал колебаний, медиана) и специальные статистические методики (метод корреляции Спирмена). Сравнение двух независимых групп, подчиняющихся нормальному распределению, проводили с помощью t -критерия Стьюдента, а не подчи-

няющихся нормальному распределению – с помощью теста Вилкоксона. В качестве критического уровня достоверности был принят критерий 0,05.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований установлен достоверно более высокий уровень индуцированной антигеном *M. bovis* (BCG) продукции фактора некроза опухолей- α периферическими мононуклеарными клетками крови у больных диссеминированным туберкулезом легких (группа 1) (среднее значение Δ BCG составило $1129,0 \pm 389$ пг/мл, интервал колебаний 0–3500 пг/мл, медиана – 500) по сравнению с больными саркоидозом легких (группа 2) (среднее значение Δ BCG – $266,2 \pm 99,4$ пг/мл, интервал колебаний от 0 до 1230 пг/мл, медиана – 138), $p_{1-2} = 0,0500$. Спонтанная (не индуцированная антигеном) продукция ФНО- α также была выше у больных диссеминированным туберкулезом легких $927,8 \pm 345$ пг/мл (интервал колебаний 100–4666 пг/мл, медиана – 500) по сравнению с больными саркоидозом легких $581,5 \pm 255$ пг/мл (интервал колебаний 60–2550 пг/мл, медиана – 150). Однако из-за большого размаха индивидуальных значений спонтанной продукции ФНО- α различия в группах 1 и 2 недостоверны ($p_{1-2} = 0,44$), но в обеих группах спонтанная продукция ФНО- α была достоверно выше $927,8 \pm 345$ пг/мл (группа 1) и $581,5 \pm 255$ пг/мл (группа 2), чем у здоровых ($176,8 \pm 52$ пг/мл, интервал колебаний 0–710 пг/мл, медиана – 106), $p_{1-3} = 0,038$ и $p_{2-3} = 0,0038$ (табл. 1).

Таблица 1

Средние статистические значения уровня продукции ФНО- α у больных диссеминированным туберкулезом, саркоидозом легких и здоровых

Показатели ($M \pm m$)	Диссеминированный туберкулез легких (группа 1) $n = 13$	Саркоидоз легких (группа 2) $n = 12$	Здоровые $n = 16$	p
Спонтанная продукция ФНО- α (пг/мл)	$927,8 \pm 345$	$581,5 \pm 255$	$176,8 \pm 52$	$p_{1-2} = 0,44$ $p_{1-3} = 0,038$ $p_{2-3} = 0,0038$
Индуцированная <i>M. bovis</i> продукция ФНО- α (Δ BCG)	1129 ± 389	$266,2 \pm 99,4$	$435,7 \pm 124$	$p_{1-2} = 0,050$ $p_{1-3} = 0,18$ $p_{2-3} = 0,11$

При анализе клинико-лабораторных данных создалось впечатление, что уровень спонтанной продукции ФНО- α периферическими мононуклеарными клетками крови зависит от степени активности патологического процесса и выраженности симптомов интоксикации. В связи с этим авторами дополнительно проведено изучение корреляционной зависимости спонтанной продукции ФНО- α и выраженности лихорадочной реакции, а также взаимосвязи продукции ФНО- α с некоторыми гематологическими показателями (величина СОЭ и процент лимфоцитов). Так, лихорадочная реакция на момент обследо-

вания отмечалась у девяти из 13 (69,2 %) больных диссеминированным туберкулезом и у двух из 12 (16,6 %) больных саркоидозом легких. У больных диссеминированным туберкулезом легких установлена прямая, высокой тесноты корреляционная связь между уровнем спонтанной продукции ФНО- α и выраженностью лихорадочной реакции с коэффициентом корреляции $r = 0,81$ ($p < 0,01$), скоростью оседания эритроцитов с коэффициентом корреляции $r = 0,77$ ($p < 0,05$) и обратная средней степени связь с относительным содержанием лимфоцитов в периферической крови $r = -0,69$ ($p < 0,05$). При этом у больных саркоидозом не установлено достоверной корреляционной зависимости между величиной спонтанной продукции ФНО- α и гематологическими показателями (процент лимфоцитов и СОЭ) в капиллярной крови. Изучение корреляционной зависимости продукции ФНО- α с уровнем лихорадки у больных саркоидозом не проводилось в связи с ее отсутствием у большинства больных. Полученные данные подтверждают предположение [9], что, несмотря на сходную макрофагальную активацию, наблюдающуюся при обоих гранулематозных заболеваниях (туберкулез и саркоидоз), освобождение ФНО- α только при туберкулезе является причиной тканевых повреждений. Микобактерии туберкулеза не только запускают освобождение ФНО- α макрофагами, но и делают клетки организма более чувствительными к токсическому эффекту цитокинов [9].

При исследовании уровня антител к *M. tuberculosis* установлено, что у 92,3 % больных группы 1 наблюдается повышенный уровень антимикобактериальных антител. Среднее значение оптической плотности (ОП) образцов сыворотки крови пациентов с диссеминированным туберкулезом составило $0,398 \pm 0,088$ (интервал колебаний 0,01–1,24, медиана – 0,35). В то же время у больных саркоидозом легких (группа 2) и диссеминациями другой этиологии (группа 3) обнаружен низкий уровень антител к *M. tuberculosis*. Среднее значение ОП у пациентов группы 2 составило $0,012 \pm 0,006$ (интервал колебаний 0–0,28, медиана – 0), в группе 3 – $0,063 \pm 0,03$ (интервал колебаний 0–0,4, медиана – 0,04), что достоверно ниже, чем у больных диссеминированным туберкулезом легких $0,398 \pm 0,088$, медиана – 0,35 ($p_{1-2} = 0,0058$; $p_{1-3} = 0,0033$) и не отличается от уровня ОП у здоровых $0,058 \pm 0,01$, медиана – 0 ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень антител к *M. tuberculosis* в сыворотке крови больных с диссеминированными заболеваниями легких

Группы обследованных	Число наблюдений, <i>n</i>	Уровень антител к <i>M. tuberculosis</i> (ОП)			
		(<i>M</i> \pm <i>m</i>)	Интервал	Медиана	<i>p</i>
Диссеминированный туберкулез легких (группа 1)	13	$0,398 \pm 0,088$	0,01–1,24	0,35	$p_{1-2} = 0,0058$
Саркоидоз легких (группа 2)	12	$0,012 \pm 0,006$	0–0,28	0	
Диссеминации другой этиологии (группа 3)	18	$0,063 \pm 0,03$	0–0,4	0,04	$p_{1-3} = 0,0033$

Таким образом, повышение индуцированной специфическим антигеном *M. bovis* (BCG) продукции ФНО- α периферическими мононуклеарными клетками крови и увеличение уровня антимикобактериальных антител у больных диссеминированным туберкулезом легких могут служить дополнительными критериями, подтверждающими туберкулезную этиологию патологического процесса в трудных случаях диагностики интерстициальных заболеваний легких.

Список литературы

1. **Ильченко, В. А.** Диссеминированные (диффузные) процессы в легких / В. А. Ильченко // Диагностика и лечение внутренних болезней / под ред. Ф. И. Комарова. – М. : Медицина, 1991. – Т. 2. – С. 229–250.
2. **Абумуслимова, Е. А.** Структура и причины инвалидности больных интерстициальными заболеваниями легких / Е. А. Абумуслимова, Н. О. Григорьева // Актуальные проблемы медицинской науки и образования : труды II межрегиональной научной конференции (24–25 апреля 2009 г.). – Пенза : Информационно-издательский центр ПензГУ, 2009. – С. 5–6.
3. **Мишин, В. Ю.** Диагностика и дифференциальная диагностика гематогенно-диссеминированного туберкулеза легких / В. Ю. Мишин, О. В. Демихова, Н. В. Кузьмина // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4. – № 9. – С. 498–506.
4. **Николаева, Г. М.** Диагностика диссеминированного туберкулеза и других гранулематозных заболеваний легких (клинико-лабораторное исследование) : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Г. М. Николаева. – М., 2004. – 44 с.
5. **Bekker, L. G.** TNF- β controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways / L. G. Bekker, S. Freeman, P. J. Murray [et al.] // J. Immunol. – 2001. – V. 166. – P. 6728.
6. **Dinarello, C. A.** Proinflammatory cytokines / C. A. Dinarello // Chest. – 2000. – V. 118. – P. 503–508
7. **Kaufmann, S. H. E.** Protection against tuberculosis: cytokines, T cells and macrophages / S. H. E. Kaufmann // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – V. 61 (suppl. 2). – P. 1154–1158.
8. **Rook, G. A. W.** The role of cytokine in the immunopathology of tuberculosis and the regulation of agalactasyl Ig G / G. A. W. Rook, R. Al. Attivan // Lymphokine Res. – 1989. – V. 8. – P. 323–332
9. **Rook, G. A. W.** Cytocines and the Koch phenomenon / G. A. W. Rook, R. Al. Attivan // Tubercle. – 1991. – V. 72. – P. 13–20

Салина Татьяна Юрьевна

доктор медицинских наук, доцент,
кафедра фтизиатрии ФПК и ППС,
Саратовский государственный медицинский университет

Salina Tatyana Yuryevna

Doctor of medical sciences, associate
professor, sub-department of phthiology,
department of advanced education
and professional retraining,
Saratov State Medical University

E-mail: SalinaTU@rambler.ru

УДК 577.156.6+616-002.5

Салина, Т. Ю.

Иммунологические методы в диагностике диссеминированных поражений легких / Т. Ю. Салина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 86–90.

УДК 616.248:612.014.4

Е. П. Селезнева, А. Б. Песков,
Е. И. Маевский, М. Л. Учитель, М. П. Хохлов

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ МЕТЕОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Аннотация. В течение плацебо-контролируемого исследования 130 пациентов с диагнозом *бронхиальная астма* и симптомами повышенной метеочувствительности находились под наблюдением шесть месяцев. Показано, что добавление к стандартной базисной терапии бронхиальной астмы сукцината аммония в дозе 300 мг/сут приводит к ряду позитивных клинических эффектов, таких как улучшение бронхиальной проходимости и уменьшение гипоксических энцефалопатических проявлений.

Ключевые слова: метеочувствительность, бронхиальная астма, сукцинат аммония.

Abstract. During placebo controlled trial 130 patients with diagnosis «bronchial asthma» (BA) and symptoms of high sensitivity to changes of the weather were under observation during 6 months. It has been shown that addition of ammonia succinatis (300 mg per day) to standard basis therapy of BA gives several positive clinical effects such as improvement of bronchial passableness and reduction of displays of hypoxical encephalopathies.

Keywords: meteosenstivity, bronchial asthma, ammonia succinatis.

Большинство больных бронхиальной астмой (БА) обладают повышенной чувствительностью к изменениям погодных условий – метеочувствительностью (метеолабильностью, ксеросочувствительностью), приводящей к ухудшению течения заболевания и негативно сказывающейся на качестве жизни пациентов [1]. Несмотря на то что влияние погодных условий на течение БА является сегодня общепризнанным, до сих пор не разработаны единые подходы к диагностике метеочувствительности у данной категории пациентов.

Коррекция метеочувствительности у больных обструктивными заболеваниями легких, в частности БА, представляется недостаточно исследованной проблемой. В 2004 г. в работе, проведенной совместно Институтом теоретической и экспериментальной биофизики РАН (г. Пущино) и Ульяновским государственным университетом, были впервые показаны «противометеопатические» свойства сукцината аммония (СА) [2, 3], что явилось отправной точкой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: дать оценку клинической эффективности сукцината аммония, примененного в комплексной терапии метеочувствительных пациентов, страдающих бронхиальной астмой.

Дизайн и методика исследования

Исследование включало два этапа. На первом этапе включенных в исследование добровольцев наблюдали на протяжении двух месяцев, не применяя дополнительных к базисной противоастматической терапии вмешательств. За это время каждый пациент был обследован четырежды: два раза в «хорошие» (с точки зрения погодных условий) дни (ХД) и два раза в «пло-

хия» дни (ПД). Термины «хорошие» и «плохие» дни введены нами как критерии самооценки пациентом влияния погодных условий на его самочувствие. «Плохой» день соответствовал формуле «Я сегодня чувствую себя хуже обычного, потому что произошли изменения погоды (или потому что плохая погода)»; «хороший» – обратному утверждению. Считали, что чем выше корреляция выделенных таким образом дней с метеорологическими данными, тем выше объективность оценок данного пациента. На основании анализа соответствий заявлений пациентов реальным изменениям объективного состояния и метеорологическим данным, контингент был разделен на группы «истинно метеозависимых» (ИМ) и «предположительно метеозависимых» (ПМ). В каждой из групп случайным образом были выделены по две равновеликие подгруппы – основные (О) и референтные (Р), в которых предполагали применить СА или плацебо соответственно. Таким образом, к моменту начала второго этапа исследования были сформированы четыре подгруппы пациентов: ИМО, ИМР, ПМО и ПМР.

Во время второго этапа исследования пациентов наблюдали на протяжении четырех месяцев, за это время пациентам было предложено принимать препарат во время «плохих» дней и являться для исследований на следующий день после окончания воздействия плохих погодных условий (с точки зрения пациента). При этом продолжительность непрерывного приема препарата не должна была превышать трех дней. В случаях продолжающихся негативных погодных явлений более трех дней пациент прекращал прием препарата и являлся для обследования. Интервалы между курсами приема «по требованию» СА или плацебо должны были составлять не менее трех дней. После трех явок в «плохие» дни пациентам было предложено трижды явиться для обследования в «хорошие» дни. На протяжении всего исследования каждый пациент вел дневник, в котором отмечал ПД и ХД, а также регистрировал дозы примененных лекарственных препаратов.

Таким образом, исследование включало 10 контрольных точек (КТ). Протокол обследования в каждой КТ включал в себя: клиническое обследование с выслушиванием легких и обязательным применением приема форсированного выдоха; анализ дневника пациента с оценкой дозы примененных «по требованию» β -агонистов; спирометрическое исследование; тест «связи чисел»; тест Кердо.

По результатам наблюдений в ходе первого этапа работы контингент был разделен на группы «истинно метеозависимых» и «предположительно метеозависимых» на основании соответствия выбранных ими явок дням с объективно хорошей погодой (1–2 типа) или объективно плохой (3–4 типа).

При совпадении указанных характеристик погоды с реальными данными гидрометеоцентра в трех или четырех случаях из четырех пациента включали в группу ИМ, иначе – в группу ПМ. В соответствии с указанными критериями к ИМ нами было отнесено 79 добровольцев, включенных в исследования, к ПМ – 51 человек (табл. 1).

Пациенты, вошедшие в исследование, были в доступной форме предупреждены обо всех предполагаемых позитивных и возможных негативных явлениях, связанных с приемом СА, после чего каждый из них дал письменное согласие на участие в работе.

Критерии включения в исследование: возраст 18–60 лет; наличие верифицированного диагноза БА; экзогенная форма заболевания; средняя тя-

жесть заболевания на момент включения пациента в исследование; заявленное в устной форме утверждение об имеющейся связи ухудшений клинического состояния с изменениями погодных условий; как минимум шестимесячный анамнез применения базисных лекарственных препаратов (иГКС), соответствующих рекомендациям GINA; наличие у пациента знаний о правильном применении противоастматических препаратов и владение «шаговой» системой увеличения/снижения доз.

Таблица 1

Стратификация пациентов по оценкам «плохих» / «хороших» дней и реальным погодным условиям (интерпретировано по датам явок пациентов в сравнении с данными гидрометеоцентра)

Число совпадений ПД и погоды 3–4 типа, ХД и погоды 1–2 типа	Число пациентов (абс./%)	Результат стратификации
4 из 4	35 / 27	Пациенты включены в группу ИМ ($n = 79$)
3 из 4	44 / 34	
2 из 4	26 / 20	
1 из 4	21 / 16	Пациенты включены в группу ПМ ($n = 51$)
0 из 4	4 / 3	

Критерии исключения из исследования: эндогенная или смешанная форма заболевания; тяжелое течение заболевания; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; опухоли; острые инфекционные заболевания; хронические инфекционные заболевания в стадии обострения; декомпенсированные заболевания сердца, легких и других внутренних органов; резкое истощение.

Лечение пациентов проводили в соответствии с рекомендациями GINA препаратами двух фармакологических групп: иГКС и β_2 -агонистами. Дозы иГКС для дальнейшего анализа пересчитывали на эквивалентные дозы БДП, β_2 -агонистов – на фенотерол. При необходимости изменения доз базисных лекарственных средств использовали «ступенчатую» схему [4].

СА (в виде биологически активной добавки «Энерлит» производства ЗАО «НПО ПЦ «Биофизика»», г. Москва, в капсулах по 150 мг) или плацебо (крахмал, расфасованный по 150 мг в аналогичные капсулы) назначали по две капсулы в день, утром, во время завтрака, «по требованию» (в дни с неблагоприятными, с точки зрения пациентов, погодными условиями). Считали допустимым применение препарата до трех дней подряд с интервалом между приемами не менее трех дней, что не превышает допустимых норм, указанных в инструкции к БАД «Энерлит».

Статистический анализ осуществляли системой Statistica 6.0. Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического \pm стандартной ошибки. Достоверность различий рассчитывали с применением t -критерия Стьюдента (t -тест для связанных и несвязанных случаев), непараметрического Cochran Q -test. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Материал исследования

Среди больных, включенных в исследование, было 43 мужчины (33 %) и 87 женщин (67 %). Преобладающий возраст пациентов составил 20–39 лет

(70 % наблюдений). Группы оказались сопоставимыми по возрастно-половым характеристикам (табл. 2) и среднесуточным дозам препаратов базисной терапии, не превышавшим 1000 мкг БДП в сутки у 92 % пациентов.

Таблица 2

Распределение пациентов, находившихся под наблюдением, по возрасту и полу (человек)

Возраст, пол	Группы, подгруппы				Всего
	ИМ (n = 79)		ПМ (n = 51)		
	ИМО (n = 40)	ИМР (n = 39)	ПМО (n = 26)	ПМР (n = 25)	
<i>Распределение по возрасту</i>					
18–19 лет	2	1	4	3	10
20–29 лет	12	15	9	10	46
30–39 лет	17	15	5	8	45
40–49 лет	7	6	5	3	21
50–60 лет	2	2	3	1	8
<i>Распределение по полу</i>					
Мужчины	13	12	9	9	43
Женщины	27	27	17	16	87

Результаты и обсуждение

Согласно результатам первого этапа исследования «истинно метеозависимые» пациенты оказались более чувствительными к погоде 3–4 типа по сравнению с «предположительно метеозависимыми»: в это время у них достоверно чаще регистрировались сухие свистящие хрипы при форсированном выдохе и отмечалось более существенное снижение ОФВ₁, что свидетельствовало об усилении проявлений бронхообструкции. Вследствие этого у пациентов группы ИМ увеличивалось среднесуточное потребление β₂-агонистов (табл. 3).

Средние значения результатов теста «связи чисел», объективизирующего энцефалопатические проявления (в данном случае наиболее вероятным образом связанные с основным заболеванием и погодными условиями) оказались в интервале 32,9–42,2 с во всех случаях (как в «хорошие», так и в «плохие» дни как у «истинных», так и у «предполагаемых» метеопатов). У пациентов подгруппы ИМ при наблюдениях в дни с погодой 3–4 типа (ПД) время выполнения теста было достоверно более продолжительным по сравнению с таковым в дни с погодой 1–2 типа (ХД). Кроме того, зарегистрировано различие между ИМ и ПМ при выполнении теста в «плохие» дни. Таким образом, авторами подтверждена возможность применения данного теста у контингента пациентов, находившихся под наблюдением: зарегистрированы достоверные различия между результатами исследования в ПД и ХД, причем только у «истинных» метеопатов; показаны более значительные проявления энцефалопатии у пациентов, отнесенных к ИМ, по сравнению с ПМ (причем только в дни с погодой 3–4 типа).

Индекс Кердо оказался существенно более низким при погоде 3–4 типа, по сравнению с погодой 1–2 типа. Известно, что ИК тем ниже, чем сильнее парасимпатические влияния, усиливающиеся при неблагоприятных погодных условиях [5]. Полученные данные полностью согласовываются с этим утвер-

ждением. Методически важным (в отношении применения теста для второго этапа исследования) представляется установленное статистически значимое различие значений показателя в группе ИМ при тестировании пациентов в ПД и ХД.

Таблица 3

Результаты обследования пациентов в дни с различными погодными условиями (первый период исследования)

Показатели	«Плохие» дни		«Хорошие» дни	
	ИМ ($n = 79 \times 2$)	ПМ ($n = 51 \times 2$)	ИМ ($n = 79 \times 2$)	ПМ ($n = 51 \times 2$)
<i>Физикальные симптомы</i>				
Свистящие хрипы при форсированном выдохе, абс./%	59/37,3 ^{**∞∞}	24/23,5	25/15,8	18/17,6
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, абс./%	47/29,7 ^{∞∞}	22/21,6	17/10,8	15/14,7
<i>Показатели спирометрии</i>				
ОФВ1, %	71,7 ± 3,6 ^{*∞}	78,9 ± 3,3	80,3 ± 3,2	82,0 ± 3,1
ФЖЕЛ, %	78,3 ± 3,9 [∞]	83,1 ± 3,4	84,1 ± 3,0	85,1 ± 3,2
<i>Расход базисных препаратов</i>				
БДП, мкг/сут	626,3 ± 49,3	585,0 ± 46,0	595,3 ± 46,1	540,9 ± 46,3
Фенотерол, мкг/сут	625,6 ± 42,9 [∞]	610,3 ± 51,3	389,7 ± 43,4	527,9 ± 55,6
<i>Специальные тесты</i>				
Тест «связи чисел», с	42,2 ± 3,8 ^{*∞}	32,9 ± 4,6	34,4 ± 3,4	35,6 ± 5,0
Тест Кердо, усл. ед.	-0,30 ± 0,06 [∞]	-0,19 ± 0,07	-0,01 ± 0,08	-0,08 ± 0,09

Примечание. * – достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении групп ИМ и ПМ при одинаковых погодных условиях по t -тесту для несвязанных случаев; [∞] – достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении результатов тестов в пределах группы в ХД и ПД по t -тесту для связанных случаев; ^{**} – достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении групп ИМ и ПМ при одинаковых погодных условиях по Cochranе Q -тесту; ^{∞∞} – достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении результатов тестов в пределах группы в ХД и ПД по Cochranе Q -тесту.

Оказалось, что у пациентов, отнесенных к ИМ, результаты тестов «связи чисел» и Кердо в дни с погодой 3–4 типа были как минимум на 15 % хуже, чем при погоде 1–2 типа. В группе ПМ аналогичные различия, как правило, не превышали 10 %.

Таким образом, в ходе первого этапа исследования авторами было показано, что анализ соответствий утверждений пациентов о наличии негативного влияния «плохой погоды» на течение БА и данных метеосводок позволяет выделить среди них «истинно метеозависимых» и «предположительно метеозависимых», причем выраженность ухудшения клинического состояния больных БА в дни с погодой 3–4 типа, обладающих «истинной» метеозависимостью, существенно выше. Сравнение результатов тестов «связи чисел» и Кердо, проведенных у одного и того же пациента в дни с благоприятными и неблагоприятными погодными условиями, также позволяет различить «истинную» и «предположительную» метеозависимость.

В ходе второго этапа исследования группы ИМ и ПМ были случайным образом разделены на основные и референтные подгруппы (ИМО, ИМР, ПМО и ПМР). Каждому из пациентов было предложено принимать препарат в «плохие» дни с последующей явкой для обследования. В основных подгруппах пациенты принимали СА, в референтных – плацебо. Кроме явок в ПД, каждый пациент был трижды протестирован в выбранные им ХД. Наблюдение за каждым пациентом продолжалось до набора трех явок в «хорошие» и трех – в «плохие» дни (результаты представлены в табл. 4, 5 соответственно).

Таблица 4

Результаты обследования пациентов в дни с погодой 3–4 типа на фоне приема сукцината аммония или плацебо (второй период исследования)

Показатели	Группа «истинно метеозависимых»		Группа «предположительно метеозависимых»	
	ИМО (n = 40×3)	ИМР (n = 39×3)	ПМО (n = 26×3)	ПМР (n = 25×3)
<i>Физикальные симптомы</i>				
Свистящие хрипы при форсированном выдохе, абс./%	23/19,2*	35/32,4	21/25,9	24/32,0
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, абс./%	19/15,8	25/23,1	17/15,7	19/25,3
<i>Показатели спирометрии</i>				
ОФВ1, %	79,2 ± 3,1*	68,0 ± 3,7 [∞]	79,6 ± 4,2	83,1 ± 3,5
ФЖЕЛ, %	75,8 ± 3,4	71,4 ± 3,9	77,1 ± 3,6	80,7 ± 4,3
<i>Расход базисных препаратов</i>				
БДП, мкг/сут	563,9 ± 51,0	621,7 ± 43,9	579,2 ± 51,0	645,4 ± 43,6
Фенотерол, мкг/сут	448,3 ± 47,1 [∞]	644,2 ± 43,4	537,6 ± 44,7*	638,5 ± 46,1
<i>Специальные тесты</i>				
Тест «связи чисел», с	33,3 ± 3,8*	47,0 ± 4,4	37,1 ± 3,1	41,9 ± 5,6
Тест Кердо, усл. ед.	-0,02 ± 0,07*	-0,18 ± 0,08	-0,08 ± 0,10	-0,17 ± 0,09

Примечание. * – достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении групп ИМ и ПМ при одинаковых погодных условиях по t -тесту для несвязанных случаев; [∞] – достоверное ($p < 0,05$) различие при сравнении результатов тестов в пределах группы в ХД и ПД по t -тесту для связанных случаев.

В группе «истинно метеозависимых» частота выявления свистящих хрипов при форсированном выдохе на фоне приема СА в дни с погодой 3–4 типа составила 19,2 % против 32,4 % в подгруппе пациентов, принимавших плацебо ($p < 0,05$). В группе «предположительно метеозависимых» различий между СА и плацебо в отношении влияния на данный симптом не установлено.

Симптом участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, часто сопровождающий бронхиальную обструкцию, встречался (при погоде 3–4 типа) в сравниваемых группах в 15–23 % случаев; статистических различий между сравниваемыми подгруппами установлено не было.

Следует отметить, что ни один из указанных статистически значимых эффектов не воспроизводился в «хорошие» дни (при погоде 1–2 типа). Обь-

яснением этого феномена может являться высказанная Е. И. Маевским и М. Н. Кондрашовой гипотеза о «равновесном» воздействии СА, активизирующегося в условиях гипоксии (сопровождаящей метеозависимые патологические изменения при погоде 3–4 типа) и не проявляющего себя в условиях, близких к нормоксии (возврат к которой, по-видимому, наблюдался при переходе к погоде 1–2 типа) [6, 7].

Таблица 5
Результаты обследования пациентов в дни с погодой 1–2 типа на фоне приема сукцината аммония или плацебо (второй период исследования)

Показатели	Группа «истинно метеозависимых»		Группа «предположительно метеозависимых»	
	ИМО (n = 40×3)	ИМП (n = 39×3)	ПМО (n = 26×3)	ПМП (n = 25×3)
<i>Физикальные симптомы</i>				
Свистящие хрипы при форсированном выдохе, абс./%	16/13,3	18/16,7	9/11,5	12/16,0
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, абс./%	8/6,7	11/10,2	6/7,7	9/12,0
<i>Показатели спирометрии</i>				
ОФВ1, %	85,7 ± 3,7	89,3 ± 4,1	88,6 ± 3,9	90,5 ± 4,8
ФЖЕЛ, %	87,5 ± 3,6	90,0 ± 4,5	85,3 ± 4,1	86,5 ± 4,0
<i>Расход базисных препаратов</i>				
БДП, мкг/сут	567,2 ± 44,0	543,9 ± 46,3	543,0 ± 49,6	496,9 ± 42,9
Фенотерол, мкг/сут	322,3 ± 40,9	340,9 ± 38,5	389,7 ± 39,4	364,1 ± 42,7
<i>Специальные тесты</i>				
Тест «связи чисел», с	29,1 ± 2,9	32,6 ± 3,8	31,4 ± 3,6	33,7 ± 4,3
Тест Кердо, усл. ед.	-0,03 ± 0,07	-0,04 ± 0,08	-0,03 ± 0,06	0,02 ± 0,09

Коррелируя с клиническими данными, ОФВ1 «истинно метеозависимых» пациентов на фоне приема СА в дни с погодой 3–4 типа оказался достоверно выше, чем у пациентов, принимавших плацебо. Следует отметить, что при погоде 3–4 типа на фоне приема плацебо показатели у «истинно метеозависимых» оказались существенно хуже по сравнению с «предположительно метеозависимыми». Все установленные при погодных условиях 3–4 типа эффекты нивелировались при изменении метеорологических условий на 1–2 тип.

На фоне применения СА расход фенотерола пациентами обеих групп пациентами был достоверно ниже, чем у принимавших плацебо. Кроме того, потребность в бронходилататоре на фоне приема СА в группе ИМ оказалась ниже, чем в ПМ.

Статистически значимых различий в потреблении БДП пациентами сравниваемых подгрупп не установлено.

В дни с погодой 1–2 типа потребление фенотерола пациентами всех подгрупп снижалось, межгрупповые различия нивелировались.

Применение СА в дни с погодой 3–4 типа привело к значимому укорочению времени прохождения теста «связи чисел» пациентами группы ИМ. Этого эффекта не наблюдалось у «предположительно метеозависимых» па-

циентов. Нормализация погодных условий также приводила к отсутствию различий в применении СА или плацебо.

Добавление СА к комплексной терапии БА в «плохие» дни способствовало нормализации индекса Кердо, чего не отмечалось в группе «предположительно метеозависимых». В дни с погодой 1–2 типа ИК самостоятельно возвращался к равновесному состоянию.

Как следует из приведенного анализа результатов, в ходе второго этапа исследования авторами получены доказательства эффективности применения СА в комплексной терапии пациентов, страдающих БА и обладающих повышенной чувствительностью к неблагоприятным погодным условиям (метеочувствительностью). При назначении СА таким пациентам зарегистрированы следующие клинически значимые эффекты:

- снижение вероятности ухудшения бронхиальной обструкции в результате действия неблагоприятных погодных факторов (визуализировано по клиническим данным и результатам спирометрических исследований);
- снижение расхода бронходилатирующих препаратов, в частности короткодействующих β_2 -агонистов (фенотерола), в дни с неблагоприятными погодными условиями;
- снижение проявлений «метеопатической» энцефалопатии в дни с погодой 3–4 типа (показано путем применения теста «связи чисел»);
- нормализация соотношения симпатических и парасимпатических влияний при неблагоприятных погодных условиях (показано путем применения теста Кердо).

На основании результатов проведенного исследования разработан алгоритм, позволяющий верифицировать метеозависимость у больных БА и наиболее адекватно применять СА (рис. 1).

Таким образом, среди больных БА, заявляющих о связи ухудшений клинического течения заболевания с неблагоприятными погодными условиями, целесообразно выделять «истинно метеозависимых» и «предположительно метеозависимых» пациентов, различающихся по доле совпадений субъективных оценок неблагоприятных погодных условий с погодой 3–4 типа по данным метеорологических сводок. При числе совпадений не ниже 75 % метеозависимость следует признать «истинной», иначе – «предположительной». «Истинно метеозависимые» и «предположительно метеозависимые» пациенты, страдающие бронхиальной астмой, могут быть дифференцированы путем применения тестов «связи чисел» и Кердо, проводимых в дни с благоприятными и неблагоприятными, с точки зрения пациента, погодными условиями. Для «истинно метеозависимых» (в отличие от «предположительно метеозависимых») пациентов характерно ухудшение результатов тестирования в дни с неблагоприятными погодными условиями на 15 % и более.

Добавление сукцината аммония в дозе 300 мг в сутки к базисной терапии БА в дни с неблагоприятными погодными условиями приводит к улучшению показателей функции внешнего дыхания (в частности, объема форсированного выдоха за первую секунду) у «истинно метеозависимых» пациентов, что сопровождается снижением выраженности объективных клинических симптомов заболевания (в частности, свистящих хрипов, выслушиваемых при форсированном выдохе, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания). У «предположительно метеозависимых» пациентов выраженного действия сукцината аммония на симптомы и показатели бронхиальной проходимости при неблагоприятных погодных условиях не отмечается.



Рис. 1. Алгоритм применения СА у метеочувствительных больных БА

Применение сукцината аммония в дни с погодой 3–4 типа приводит к снижению расхода короткодействующих β_2 -агонистов у «истинно метеозависимых» больных БА и способствует тенденции к снижению расхода у «предположительно метеозависимых» пациентов.

Список литературы

1. Григорьев, И. И. Медицинская ксеросология / И. И. Григорьев, А. И. Григорьев, К. И. Григорьев. – М., 1998. – 75 с.
2. Маевский, Е. И. Метеочувствительность (ксеросочувствительность): возможные подходы к объективизации и коррекция состояния препаратами на основе янтарной кислоты / Е. И. Маевский [и др.] // Ученые записки Ульяновского государственного университета. – 2004. – Вып. 1 (8). – С. 59–65. – (Клиническая медицина).
3. Песков, А. Б. Плацебо-контролируемое исследование симпатикотонических эффектов биологически активных добавок на основе солей янтарной кислоты / А. Б. Песков, Е. И. Маевский, М. Л. Учитель, М. Н. Кондрашова // Медлайн.Ру. Российский биомедицинский журнал. – Т.6. – СТ. 158. – С. 508–514.
4. Чучалин, А. Г. Фармакотерапия бронхиальной астмы с точки зрения медицины, основанной на доказательствах. Обзор / А. Г. Чучалин, А. Н. Цой, В. В. Архипов // Терапевтический архив. – 2003. – № 3. – С. 73–77.
5. Зулкарнеев Р. Х. Взаимосвязь возраста, бронхиальной обструкции и вегетативной регуляции сердечного ритма у больных бронхиальной астмой / Р. Х. Зулкарнеев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87. – № 1. – С. 8–12.
6. Кондрашова, М. Н. Взаимодействие гормональной и митохондриальной регуляции / М. Н. Кондрашова, Е. И. Маевский // Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. – М., 1978. – С. 217–229.
7. Маевский, Е. И. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления – возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию / Е. И. Маевский [и др.] // Биофизика. – 2000. – Т. 45. – № 3. – С. 509–513.

Селезнева Елена Петровна
аспирант, Ульяновский
государственный университет
E-mail: seelen@mail.ru

Selezneva Elena Petrovna
Postgraduate student,
Ulyanovsk State University

Песков Андрей Борисович
доктор медицинских наук, профессор,
декан факультета последипломного,
дополнительного и высшего
сестринского образования, Ульяновский
государственный университет
E-mail: abp_sim@mail.ru

Peskov Andrey Borisovich
Doctor of biological sciences, professor,
dean of the faculty of post graduate, ad-
vanced and higher nursing education, Uly-
anovsk State University

Маевский Евгений Ильич
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора Института
теоретической и экспериментальной
биофизики РАН (г. Пушкино)

Maevskiy Evgeniy Ilyich
Doctor of biological sciences, professor,
deputy director of the Institute of theoretical
and experimental biophysics, Russian Min-
istry of Science (Pushchino)

E-mail: eim1@rambler.ru

Учитель Михаил Львович
главный специалист, подразделение
лаборатории энергетики биологических
систем, Институт теоретической
и экспериментальной биофизики РАН
(г. Пушкино)
E-mail: teacher-62@mail.ru

Uchitel Mikhail Lvovich
Senior expert, laboratory of biological sys-
tem energetics, Institute of theoretical and
experimental biophysics, Russian Ministry
of Science (Pushchino)

Хохлов Михаил Павлович
старший преподаватель, кафедра
последипломного образования
и семейной медицины, Ульяновский
государственный университет
E-mail: mikhokhlov@yandex.ru

Khokhlov Mikhail Pavlovich
Senior lecturer, sub-department of post
graduate education and family medicine,
Ulyanovsk State Medical University

УДК 616.248:612.014.4

Селезнева, Е. П.

Диагностика и коррекция метеочувствительности у больных бронхиальной астмой / Е. П. Селезнева, А. Б. Песков, Е. И. Маевский, М. Л. Учитель, М. П. Хохлов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 91–100.

Ю. В. Чарышкина, А. Л. Чарышкин

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Аннотация. Санация небных миндалин 0,5 % раствором диоксидина в сочетании с деринатом увеличивает эффективность лечения хронического тонзиллита, о чем свидетельствуют положительная субъективная и объективная клиническая картина. Побочные реакции на введение препаратов не наблюдались ни у одного пациента. В диагностике миокардиодистрофии у больных хроническим тонзиллитом наряду с клинико-инструментальными данными важно учитывать определение биохимических показателей.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, диоксидин, деринат, эпителиальный покров миндалин, местный иммунитет.

Abstract. Sanitation palatal tonsil 0,5 % a solution Dioxydini in a combination with Derinat increases efficiency of treatment of a chronic tonsillitis to what testify a positive subjective and objective clinical picture. Collateral reaction on introduction of preparations not supervision at one patient. In diagnostics myocardial dystrophy at sick of a chronic tonsillitis along with the kliniko-tool data it is important to consider definition of biochemical indicators.

Keywords: a chronic tonsillitis, Dioxydinum, Derinat, epithelial a cover tonsil, local immunity.

Методам профилактики, диагностики и лечения хронического тонзиллита посвящены многочисленные исследования, несмотря на это, удельный вес хронического тонзиллита и его осложнений в общей патологии не снижается и составляет около 15 % [1–3].

Хронический тонзиллит – многофакторный иммунопатологический процесс, сопровождающийся угнетением неспецифической естественной резистентности организма, нарушением гуморального и клеточного звеньев общего и местного иммунитета [1, 3, 4].

Среди иммунорегуляторов наиболее перспективным является, деринат, влияющий на клеточный и гуморальный иммунитет. Деринат стимулирует репаративные процессы, обладает противовоспалительным действием, нормализует состояние тканей при дистрофических изменениях сосудистого генеза, активизирует противовирусный, противогрибковый и противомикробный иммунитет [5–7].

Антибактериальные препараты, используемые для консервативного лечения, сами обладают цитостатическим и иммуносупрессивными свойствами. Поэтому возникает необходимость подбора препарата, осуществляющего санацию небных миндалин и восстанавливающего их защитную функцию [6, 8, 9].

Препаратом выбора для санации небных миндалин, способным оказывать антибактериальное, противовирусное, противогрибковое действие, является диоксидин.

При неблагоприятном течении инфекционных заболеваний небных миндалин с формированием хронической очаговой инфекции могут обнаруживаться различные изменения сердечно-сосудистой системы.

Влияние инфекционных заболеваний небных миндалин на состояние сердечно-сосудистой системы остается малоизученным у пациентов с частыми обострениями хронического тонзиллита.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности лечения хронического неспецифического компенсированного тонзиллита (ХНКТ) промыванием лакун небных миндалин раствором диоксида в различных концентрациях и в сочетании с интраназальным применением дерината. Изучалось также состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с частыми обострениями хронического тонзиллита.

Материал и методы исследования

В период 2004–2009 гг. под наблюдением авторов находилось 90 больных хроническим неспецифическим компенсированным тонзиллитом. В исследование были включены три однородные по клинической картине группы больных, страдающих ХНКТ – по 30 человек в каждой группе. В первой группе для лечения использовали 0,5 % раствор диоксида в сочетании с интраназальным введением дерината (заявка на изобретение № 2010114889 от 13.04.10; приоритет от 13.04.10). Во второй группе – 1 % раствор диоксида, в третьей группе – раствор фурацилина. Количество процедур – семь, режим проведения – ежедневно. Побочные реакции на введение препаратов не наблюдались ни у одного пациента.

Комплексное клинико-лабораторное исследование проводилось до лечения и через две недели после окончания курса лечения. Клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, оториноларингологический осмотр. Всем больным проводилось исследование клинического анализа крови. Производили смыв из глубины лакун небных миндалин, полученный материал высевали на кровяной агар и через 24 ч подсчитывали число и тип выросших бактериальных колоний.

На втором этапе проводилось углубленное изучение сердечной деятельности у 66 больных хроническим тонзиллитом с использованием клинических, биохимических и инструментальных данных в динамике через 5–7 дней, 3–4 недели, 1,5–2 месяца, затем через 3–4 месяца после перенесенной инфекции.

Выделены две группы, в первую вошли 32 пациента с хроническим тонзиллитом без нарушений сердечной деятельности, во вторую – 34 пациента с хроническим тонзиллитом с нарушением сердечной деятельности, миокардиодистрофией. Группу сравнения составили 29 условно здоровых пациентов без частых респираторных заболеваний. Возраст больных в группах в среднем составил 51,2 года. Сердечная деятельность оценивалась клинически с учетом совокупности анамнестических данных, результатов ЭКГ и лабораторных данных.

Клинико-биохимические методы включали определение КФК, ЛДГ, ЛДГ-1 в сыворотке крови.

Результаты исследований подвергались индивидуальному анализу, обобщались, группировались и подвергались статистической обработке с помощью пакета программ Statistica 6.

Результаты и обсуждение

Анализируя результаты, полученные после проведенного курса консервативного лечения растворами диоксида в различной концентрации и фура-

цилина, можно заключить, что по субъективным ощущениям пациентов положительный эффект был получен при лечении всеми исследуемыми растворами.

После окончания курса лечения самочувствие у больных значительно улучшилось: жалобы на болезненность в горле не предъявляли, увеличилась работоспособность. При фарингоскопии: небные миндалины очистились от патологического содержимого, уменьшилась гиперемия небных дужек.

Однако лучшие результаты получены в первой группе пациентов, где улучшение по субъективным и объективным признакам отмечено у 82,1 % пролеченных пациентов. Во второй группе улучшение отмечено у 76 % пациентов, а в третьей – у 60,3 %. При этом применение 0,5 % раствора диоксида в сочетании с интраназальным введением дерината позволило достичь улучшения в среднем на два дня раньше, чем при лечении 1 % раствором диоксида, и пять дней раньше, чем при лечении раствором фурацилина (1:5000).

Видовой состав микрофлоры, выросшей при посеве содержимого крипт миндалин, представлен патогенной и условно патогенной кокковой флорой: стрептококки, стафилококки и др. Была выделена при посеве и грибковая флора. При исследовании содержимого лакун небных миндалин монокультура определялась в 40,8 % случаев, два вида микроорганизмов – в 34,3 % случаев, три и более микроорганизма – у 7,2 % обследуемых. Обращает на себя внимание достаточно высокий процент выделения золотистого стафилококка (45,6 %) и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (25,2 %) наряду с высеваемостью бета-гемолитического стрептококка (46,4 %). Пневмококк выделен у 14,6 % больных.

После проведенного курса лечения частота высеваемости колоний микроорганизмов достоверно снизилась во всех группах наблюдения. Наиболее значимое снижение бактериального обсеменения (более чем в 4,1 раза) наблюдалось у пациентов второй группы, получавшей лечение 1 % раствором диоксида. В первой группе бактериальное обсеменение уменьшилось в среднем в 3,5 раза. В третьей группе уменьшение бактериального обсеменения составило в среднем в 1,9 раза. На фоне уменьшения степени бактериального обсеменения отмечалось достоверное уменьшение количества эпителиальных клеток в первой и третьей группах, которым проводилось лечение 0,5 % раствором диоксида и раствором фурацилина соответственно. Во второй группе, в которой миндалины промывались 1 % раствором диоксида, на фоне более значимого уменьшения бактериального обсеменения наблюдалось увеличение десквамации эпителия.

При увеличении концентрации диоксида в растворе увеличивается его детергентный эффект, что приводит к усилению отторжения клеток и нарушению целостности эпителия – важного барьера на путях внедрения антигенов в вещество небной миндалины с увеличением иммунологической нагрузки. С одной стороны, гибнущие эпителиоциты становятся дополнительным источником усиления антигенной стимуляции миндалины, с другой – гибель эпителиоцитов приводит к ослаблению миграции лимфоцитов в эпителиальный покров миндалины и местного иммунитета. Поэтому оптимальным для консервативного лечения хронического неспецифического компенсированного тонзиллита является 0,5 % раствор диоксида. Он обладает достаточными saniрующими свойствами и не повреждает эпителиальный покров миндалины – первый барьер иммунной защиты.

У 32 больных хроническим тонзиллитом без нарушений сердечной деятельности через 5–7 дней после перенесенной инфекции (и в динамике через 3–4 недели, 1,5–2 месяца от начала наблюдения) уровни активности КФК, ЛДГ, ЛДГ1 существенно не отличались от таковых в группе условно здоровых.

В отличие от предыдущей, в группе из 34 пациентов с хроническим тонзиллитом были нарушения сердечной деятельности, миокардиодистрофией, которые выражались склонностью к тахи- или брадиаритмии у 14 пациентов, приглушенностью тонов сердца у 34, коротким систолическим шумом у 19 пациентов. На ЭКГ определялись нарушения процессов реполяризации у 32 пациентов, снижение и альтерация амплитуды комплекса QRS – у 17 пациентов и блокада правой ножки пучка Гиса – у 12.

Уровни биохимических показателей: активности КФК, ЛДГ, ЛДГ-1 как через неделю, так в динамике – через 3–4 недели после респираторной инфекции, оставались увеличенными, хотя в меньшей степени, чем в первую неделю (табл. 1).

Таблица 1

Динамика уровней биохимических показателей
у больных хроническим тонзиллитом

Группы	<i>n</i>	КФК (Ед/л)	ЛДГ (МЕ/л)	ЛДГ ₁ (%)
Больные с миокардиодистрофией				
через 5–7 дней после заболевания	34	7,0 ± 0,5 <i>p</i> < 0,001	349,2 ± 1,1 <i>p</i> < 0,05	46,7 ± 0,3 <i>p</i> < 0,05
через 3–4 недели	33	6,1 ± 0,2 <i>p</i> < 0,05	303,1 ± 2,3 <i>p</i> < 0,05	39,1 ± 0,2 <i>p</i> < 0,05
через 1,5–2 месяца	32	5,9 ± 0,1 <i>p</i> < 0,05	292,2 ± 3,1 <i>p</i> > 0,05	38,2 ± 0,2 <i>p</i> < 0,05
через 3–4 месяца	32	3,7 ± 0,4 <i>p</i> > 0,05	211,2 ± 2,2 <i>p</i> > 0,05	27,1 ± 0,3 <i>p</i> > 0,05
Условно здоровые	29	3,3 ± 0,4	189,8 ± 2,4	26,7 ± 0,3

Примечание. *p* – достоверность при сравнении данных с таковыми у условно здоровых пациентов.

При обследовании в дальнейшем (через 1,5–2 месяца после респираторной инфекции) увеличенными оставались уровни КФК и ЛДГ-1. На фоне проводимой терапии через 3–4 месяца уровни данных биохимических показателей существенно не отличались от нормы.

Следовательно, у больных хроническим тонзиллитом с нарушением сердечной деятельности, миокардиодистрофией на фоне перенесенной инфекции уровни КФК, ЛДГ, ЛДГ-1 характеризуются умеренным повышением по сравнению с нормой и длительным сохранением их в динамике. В случаях наложения последующей респираторной инфекции течение патологического процесса осложняется и способствует изменению уровней биохимических показателей. В диагностике миокардиодистрофии наряду с клинико-инструментальными данными важно учитывать определение уровней КФК, ЛДГ, ЛДГ-1.

Выводы

1. Применение раствора диоксидина в сочетании с интраназальным введением дерината увеличивает эффективность лечения хронического тон-

зиллита, о чем свидетельствуют положительная субъективная и объективная клиническая картина.

2. 0,5 % раствор диоксида оптимально сочетает антибактериальное, противовирусное, противогрибковое и дезинфицирующие свойства, в отличие от 1 % раствора, не вызывает повреждения эпителиального покрова небной миндалины – важного компонента иммунной защиты организма.

3. У больных хроническим тонзиллитом с нарушением сердечной деятельности, миокардиодистрофией на фоне перенесенной инфекции уровни КФК, ЛДГ, ЛДГ-1 характеризуются умеренным повышением по сравнению с нормой и длительным сохранением их в динамике.

Список литературы

1. **Дмитриева, И. А.** Клинико-иммуноморфологическая оценка эффективности лечения хронического тонзиллита антисептическими препаратами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дмитриева И. А. – СПб., 2007.
2. **Пацинин, А. Н.** Клинико-иммуноморфологическая оценка эффективности лечения хронического тонзиллита препаратом мирамистин в различных концентрациях / А. Н. Пацинин, В. М. Петренко, И. А. Дмитриева // Российская оториноларингология. – 2007. – № 4. – С. 27–34.
3. **Солдатов, И. Б.** Хронический неспецифический тонзиллит : руководство по оториноларингологии / И. Б. Солдатов. – М., 1997. – С. 348–353.
4. **Chole, R.** Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissues: a possible mechanism to explain chronicity / R. Chole, B. Faddis // Arch. Otolaryngol Head Neck Surg. – 2003. – № 129. – P. 634–636.
5. **Заболотный, Д. И.** Иммуногенетические аспекты хронического тонзиллита / Д. И. Заболотный. – Киев, 1999. – С. 130–133.
6. **Зольникова, Н. Е.** Интралакунарная фотодинамическая терапия хронического тонзиллита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Зольникова Н. Е. – Оренбург, 2004.
7. **Колокольчикова, Е. Г.** Роль клеток стенки микрососудов в пролиферативных процессах соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Колокольчикова Е. Г. – М., 1997.
8. **Чумаков, Ф. И.** Удаление небных миндалин / Ф. И. Чумаков // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 2. – С. 57–59.
9. **Brandtzaeg, P.** Tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know / P. Brandtzaeg. – 8th International Congress of Pediatric Otorhinolaryngology : Book of Abstracts. – 2002. – P. 61.

Чарышкина Юлия Викторовна

врач-оториноларинголог, МУЗ Городская больница № 3 (г. Ульяновск)

E-mail: charyshkin@yandex.ru

Charyshkina Yuliya Viktorovna

Otolaryngologist, Municipal Hospital №3 (Ulyanovsk)

Чарышкин Алексей Леонидович

доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной хирургии, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет

E-mail: charyshkin@yandex.ru

Charyshkin Alexey Leonidovich

Doctor of medical sciences, professor, sub-department of surgery, Institute of medicine, ecology and physical training, Ulyanovsk State University

УДК 616.322-002.2-08

Чарышкина, Ю. В.

Оптимизация комплексного лечения хронического тонзиллита /
Ю. В. Чарышкина, А. Л. Чарышкин // Известия высших учебных заведений.
Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 101–106.

О. В. Яковлева, Л. В. Музурова, Н. И. Зрячкин

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПОКСИЧЕСКИ-ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Аннотация. Дан анализ причин и факторов, вызывающих повреждение плода. Установлена корреляция между степенью гипоксически-травмирующего повреждения новорожденного и особенностями курса беременности, родов, способа родоразрешения.

Ключевые слова: гипоксия, рана, роды, беременность, новорожденный.

Abstract. Analysis of causes and predisposed factors of new-borns intrauterine damage was held. Established correlation between degree of hypoxemo-traumatic damage of new-born and peculiarities of pregnancy course, delivery, method of delivery.

Keywords: hypoxia, injury, delivery, pregnancy, new-born.

Введение

Частота интранатального гипоксически-травматического повреждения плодов достаточно широко варьирует, что обусловлено различными диагностическими подходами и возможностями. Она напрямую взаимосвязана с тактикой родоразрешения, принятой в конкретном родовспомогательном учреждении и частотой оперативных родов [1–3]. Натальное повреждение плодов является одной из ведущих причин неонатальной заболеваемости и инвалидизации детей, а также их смертности [2, 4–6]. Однако травматичность родового акта вне зависимости от способа родоразрешения [1–4] определяются не только мастерством врача или акушерки, но и состоянием здоровья матери, а также плода, компенсаторными возможностями фетоплацентарного комплекса [7].

Цель исследования: изучить возможные причины гипоксически-травматического повреждения доношенных новорожденных.

Материал и методы исследования

Проведено исследование течения беременности, родового акта у 157 женщин, имевших срочные одноплодные роды с головным предлежанием плода, родоразрешившихся в МУЗ «Перинатальный центр» г. Энгельса Саратовской области в 2006–2009 гг., и состояния плода и новорожденного. Проведена также оценка акушерско-гинекологического анамнеза с учетом данных обменной карты беременных. Клинико-лабораторное обследование пациенток и новорожденных проводили согласно требованиям приказа МЗ РФ № 323 от 05.11.98. В комплекс обследования было включено ультразвуковое исследование беременных и новорожденных на аппаратах «SA-8000», «Алоса-3700» и «SSI-1000». В динамике при беременности и во время родового акта осуществляли кардиотокографическое исследование на аппарате «Fetalcare». Соматотипирование пациенток оценивали по методике Х. Т. Каарма [8].

В зависимости от характера повреждения все новорожденные были разделены на четыре группы. Первую группу составили 30 здоровых доно-

шенных новорожденных (группа сравнения) без признаков перинатального поражения нервной системы, вторую группу – 43 новорожденных с кефалогематомой без признаков перинатального повреждения нервной системы, третью группу – 46 новорожденных с переломом ключицы, четвертую группу – 38 детей с натальной травмой шейного отдела позвоночника.

Для анализа влияния различных факторов на развитие гипоксически-травматического повреждения плода и новорожденного использовали методы вариационной статистики. Проведен корреляционный анализ с целью выявления связи (r) между предполагаемыми факторами риска развития гипоксически-травматического повреждения новорожденного, а также регрессионный анализ для установления формы этой связи. Данные обработаны с помощью таблиц Microsoft Office Excel, статистического пакета «Statistica-7,0».

Результаты исследования и обсуждение

Во всех группах наблюдения основную долю беременных составили первородящие (первая группа – 73,3 %; вторая группа – 86,1 %; третья группа – 89,1 %; четвертая группа – 94,8 %). Средний возраст женщин, родивших детей первой группы, составил $25,4 \pm 2,4$ года, второй группы – $27,1 \pm 3,2$ года, третьей группы – $26,2 \pm 2,7$ года, четвертой группы $24,9 \pm 3,1$ года. Не обнаружено возрастания частоты гипоксически-травматического повреждения новорожденных у возрастных первородящих, которых в первой группе было три (10 %), во второй группе – шесть (13,95 %) ($p_2 > 0,05$, $\chi^2 = 1,5$, $r_2 = 0,38$); в третьей группе – две (4,34 %) ($p_3 > 0,05$, $\chi^2 = 8,08$, $r_3 = 0,49$); в четвертой группе – одна (2,63 %) ($p_4 > 0,05$, $\chi^2 = 14,07$, $r_4 = 0,76$), а также при паритете в родах более пяти лет: в первой группе было две (6,7 %), во второй группе – три (6,97 %) ($p_2 > 0,05$, $\chi^2 = 0,02$, $r_2 = -0,22$); в третьей группе – две (4,3 %); ($p_3 > 0,05$, $\chi^2 = 2,28$, $r_3 = -0,25$); в четвертой группе – одна (2,6 %) ($p_4 > 0,05$, $\chi^2 = 5,46$, $r_4 = -0,45$). Это свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между возрастом, снижением индекса здоровья матери и гипоксически-травматическим повреждением новорожденного.

При проведении соматотипирования (табл. 1) установлено, что во второй группе реже встречаются женщины мезосомного типа телосложения ($r_2 = -0,71 \dots -0,89$), в третьей и четвертой группах – мезопластического соматотипа ($r_3 = -0,91$; $r_4 = -0,87$). Наиболее часто выявляются во всех группах наблюдения женщины атлетического телосложения ($r_2 = 0,89$; $r_3 = 0,74$; $r_4 = 0,73$).

По всей видимости, андроидное телосложение является фактором риска возникновения гипоксически-травматического повреждения новорожденного. При оценке индекса Кетле II выявлено, что гипертрофы во второй группе не встречались, тогда как в третьей и четвертой группах количественно преобладали ($r_3 = 0,56$; $r_4 = 0,58$) (табл. 2).

Акушерская оценка емкости родовых путей женщин второй, третьей и четвертой групп показала, что чаще наблюдался анатомически узкий таз (27,9; 32,6; 34,2 % соответственно), увеличение индекса Соловьева (34,6; 39,2; 37,5 % соответственно) (табл. 3). Во время родового акта чаще выявлены затяжная активная фаза, переднеголовное вставление плода. Это свидетельствует (несмотря на естественные роды) о стертой форме диспропорции размеров плода и родовых путей женщины. Вышеперечисленные признаки

сочетались с преждевременным разрывом плодовых оболочек. Во второй группе у женщин чаще определялась высокая промежность и, следовательно, появление у новорожденных кефалогематомы в этой ситуации связано с отсутствием родорасширяющей операции (эпизиотомии или перинеотомии). У беременных третьей и четвертой групп чаще встречались: ошибка (более 400 г) в определении предполагаемой массы плода, быстрые роды, незрелая шейка матки, крупный плод, тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода, У женщин четвертой группы роды были чаще после 41 недели гестации, донная локализация плаценты, короткая пуповина.

Таблица 1

Типы телосложения беременных

Тип телосложения беременных	Частота различных типов телосложения беременных							
	группа 1 (n = 30)		группа 2 (n = 43)		группа 3 (n = 46)		группа 4 (n = 38)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Астенический	0	0	0	0	0	0	0	0
Стенопластический	5	16,7	9	20,9	11	23,9	10	26,3
Пикнический	6	20	0	0	9	19,6	7	18,4
Мезопластический	10	33,3	0	0	1	2,2*	1	2,6*
						$r_3 = 0,74$		$r_4 = 0,73$
Атлетический	3	10	32	74,4**	20	43,5*	17	44,7*
				$r_2 = 0,89$		$r_3 = 0,74$		$r_4 = 0,73$
Субатлетический	4	13,3	2	4,7	2	4,3	2	5,3
				$r_2 = -0,51$		$r_3 = -0,54$		$r_4 = -0,49$
Эурипластический	2	6,7	0	0	3	6,5	1	2,6

Примечание. В этой и последующих таблицах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность различия с группой сравнения.

Таблица 2

Индекс массы тела (ИМТ) беременных

Индекс массы тела	Обследуемые беременные							
	группа 1 (n = 30)		группа 2 (n = 43)		группа 3 (n = 46)		группа 4 (n = 38)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гипотрофы (ИМТ менее 19,5)	9	30,0	18	41,9	1	2,2*	1	2,6*
						$r_3 = -0,89$		$r_4 = -0,88$
Нормотрофы (ИМТ 20 – 25)	13	43,3	25	58,1	19	41,3	15	39,5
Гипертрофы (ИМТ более 25)	8	26,7	0	0	26	56,5*	22	57,9*
						$r_3 = 0,56$		$r_4 = 0,58$

У всех новорожденных второй группы была кефалогематома, из них 38 (88,4 %) родились без асфиксии (табл. 4). Подавляющее число новорожденных третьей группы родились в асфиксии легкой (36,9 %) и среднетяжелой степени (28,3 %). В этой группе новорожденных в структуре осложнений преобладали церебральная ишемия легкой (86,2 %) и среднетяжелой степени

(17,5 %), ангиоспазм сосудов сетчатки глаз (19,7 %) и нефропатия (26,1 %). Все новорожденные четвертой группы родились в состоянии асфиксии. Наиболее часто констатировали асфиксию среднетяжелой степени (81,6 %). У новорожденных четвертой группы преобладали церебральная ишемия среднетяжелой степени (65,8 %), нефропатия (44,7 %) ангиоспазм сосудов сетчатки глаз (42,1 %), что может быть связано с натальной травмой шейного отдела позвоночника.

Для установления влияния тех или иных факторов риска на возникновение гипоксически-травматического повреждения новорожденного был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 5).

Установлено, что во второй группе в генезе кефалогематомы превалируют следующие материнские факторы: андронидный тип телосложения (атлетический тип телосложения, анатомически узкий таз, индекс Соловьева более 16), преждевременный разрыв плодовых оболочек, высокая промежность; плодовые факторы – переднеголовное вставление плода.

При проведении непараметрического регрессионного анализа в третьей группе установлено, что в генезе перелома ключицы превалирующими факторами являются материнские факторы: атлетический тип телосложения, индекс массы тела менее 19,5 или более 26, анатомически узкий таз, индекс Соловьева более 16, преждевременный разрыв плодовых оболочек, длительность активной фазы родового акта более 8 ч, быстрые роды; плодовые факторы: переднеголовное вставление плода, ошибка определения веса плода, крупный плод, тугое обвитие пуповины.

При проведении непараметрического регрессионного анализа в четвертой группе установлено, что в генезе спинальной травмы превалирующими факторами являются атлетический тип телосложения, индекс массы тела менее 19,5 или более 26, анатомически узкий таз, индекс Соловьева более 16, роды после 41 недели, преждевременный разрыв плодовых оболочек, быстрые роды, длительность активной фазы родового акта более 8 ч; плодовые факторы: переднеголовное вставление плода, ошибка определения веса плода, крупный плод, тугое обвитие пуповины.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ факторов риска развития гипоксически-травматического повреждения доношенных новорожденных выявил преобладание механических причин появления кефалогематомы, перелома ключицы и спинальной травмы шейного отдела позвоночника. Чаще всего повреждению подвергаются дети у беременных с андронидным типом телосложения, характеризующиеся атлетическим соматотипом, ширококостные, узкотазые.

Наиболее легкая форма повреждения ребенка – кефалогематома – может быть связана также с отсутствием протекторного действия плодового пузыря при преждевременном излитии вод, а также наблюдаться при длительном стоянии предлежащей части плода в конце второго периода родов у женщин с высокой промежностью и не проведенной своевременно эпизиотомии или замедлении ее продвижения вследствие разгибательного вставления.

Причиной перелома ключицы и спинальной травмы могут быть стертая форма клинического несоответствия размеров плода, его вставления и таза

роженицы, а также нарушение биомеханизма родов во втором периоде вследствие обвития пуповиной плода или аномалии родовой деятельности.

С целью профилактики тяжелых гипоксически-травматических осложнений необходима тщательная оценка родовых путей у женщин атлетического соматотипа, вычисление предполагаемой массы плода по нескольким формулам, а также тщательный контроль за вставлением и продвижением плода в конце первого периода родов.

При появлении стертых признаков клинического несоответствия матери и плода в сочетании с обвитием пуповины или аномалиями родовой деятельности с целью профилактики травмы плода следует закончить роды путем кесарева сечения.

Список литературы

1. **Капитонова, Ю. А.** Современные подходы в решении проблемы перинатальной патологии, вызванной гипоксически-травматическими повреждениями центральной нервной системы при родах крупным плодом / Ю. А. Капитонова, Н. Н. Минаев // *Мать и дитя : материалы 9 всероссийского научного форума*. – М., 2007. – С. 102–103.
2. **Трофимова, О. А.** Причины перинатальных повреждений погибших и подвергшихся реанимации доношенных детей / Трофимова О. А. // *Мать и дитя : материалы 9 всероссийского научного форума*. – М., 2007. – С. 616.
3. **Чернуха, Е. А.** Возможные травматические повреждения плода при кесаревом сечении и их профилактика / Е. А. Чернуха, Л. М. Комисарова, Е. В. Ананьев // *Мать и дитя : материалы 2 регионального научного форума*. – Сочи, 2008. – С. 105.
4. **Кравченко, Е. Н.** Особенности морфологического субстрата родовой травмы новорожденных / Е. Н. Кравченко // *Мать и дитя : материалы 2 регионального научного форума*. – Сочи, 2008. – С. 243–244.
5. **Пальчик, А. Б.** Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.
6. **Шабалов, Н. П.** Неонатология : учебное пособие / Н. П. Шабалов. – М. : Медпресс-информ, 2006. – Т. 1. – 608 с.
7. **Кравченко, Е. Н.** Характер морфофункциональных изменений в плацентах при родовой травме новорожденных / Е. Н. Кравченко, Г. В. Кривчик // *Мать и дитя : материалы 2 регионального научного форума*. – Сочи, 2008. – С. 243–244.
8. **Карма, Х. Т.** Клиническая антропология в акушерской практике / Х. Т. Каарма // *Актуальные вопросы биометрической и клинической антропологии : материалы научно-практической конференции*. – Томск, 1991. – С. 22–29.

Яковлева Ольга Владимировна

кандидат медицинских наук, ассистент,
кафедра акушерства и гинекологии,
Саратовский государственный
медицинский университет
им. В. И. Разумовского

E-mail: specialist63@yandex.ru

Yakovleva Olga Vladimirovna

Candidate of medical sciences, assistant,
sub-department of obstetrics and gynecology,
Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky

Музурова Людмила Владимировна
доктор медицинских наук, профессор,
кафедры анатомии человека,
Саратовский государственный
медицинский университет
им. В. И. Разумовского
E-mail: lmuzurova@yandex.ru

Muzurova Lyudmila Vladimirovna
Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of human anatomy,
Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky

Зрячкин Николай Иванович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии,
Саратовский государственный
медицинский университет
им. В. И. Разумовского
E-mail: nizryach@yandex.ru

Zryachkin Nikolay Ivanovich
Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of pediatrics,
Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky

УДК 611.9:618.3

Яковлева, О. В.

Факторы риска развития гипоксически-травматического повреждения доношенных новорожденных / О. В. Яковлева, Л. В. Музурова, Н. И. Зрячкин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 107–112.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 614.1

Н. И. Болотникова

АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ г. АСТРАХАНИ

Аннотация. В результате исследования было выяснено, что структура обращений из-за болезней детей 0–14 лет г. Астрахани за экстренной медицинской помощью в 2008 г. оказалась сходной со структурой общей заболеваемости детского городского населения в том же году.

Ключевые слова: вызовы бригад интенсивной терапии, детское население, структура обращаемости и структура общей заболеваемости.

Abstract. The results of the research showed that the structure of calls for the first aid to sick children aged 0–14 in Astrakhan in 2008 coincides with the structure of the overall sickness rate among the infant population in the same year.

Keywords: intensive care brigades calls, infant population, call structure and structure of sickness rate.

С начала 2006 г. в стране стартовал приоритетный национальный проект «Здоровье», реализация которого предполагает усиление первичной медико-санитарной помощи и, в частности, скорой медицинской помощи (СМП). СМП – это государственная, доступная, бесплатная и единственная гарантированная круглосуточная медицинская помощь. В эту службу поступает более 50 млн вызовов в год, а ежедневно – около 135 тысяч вызовов. Неуклонно растет обращаемость пациентов за СМП, связанная с обострением хронических заболеваний и ухудшением состояния больных, снижением доступности лекарств и вместе с тем безотлагательным и безотказным характером предоставления помощи [1–4].

Однако вопросам оценки эффективности деятельности СМП уделяется недостаточное внимание. Не рассматривается ее роль в стабилизации медико-демографической ситуации в стране, росте частоты заболеваемости среди населения, в том числе детского [5].

Целью работы явился возрастно-половой анализ оказания экстренной медицинской помощи детскому населению г. Астрахани.

1. Материал и методы исследования

В основу работы положен клинико-статистический анализ деятельности бригад интенсивной терапии (БИТ) по оказанию экстренной догоспитальной помощи детскому населению г. Астрахани; сбор материала проводился на базе отделения СМП г. Астрахани в 2008 г. Статистическая обработка показателей уровня обращаемости детского городского населения за СМП проведена в виде динамических рядов. Анализ качества оказания по-

мощи при неотложных состояниях сделан на основании базы данных карт вызовов БИТ (форма 110/у) к 5151 ребенку и подростку 0–14 лет. Материалы обработаны с использованием стандартных программных средств статистического анализа в среде Microsoft Excel.

2. Обсуждение полученных результатов

Удельный вес детского населения (0–14 лет) составил в 2008 г. 15,3 % от общего числа всех горожан. Ежедневно врачи БИТ выполняли $14,1 \pm 0,12$ вызовов, причем к мальчикам было выполнено $7,9 \pm 0,7$ вызовов, к девочкам – $6,2 \pm 0,5$. От общего числа всех вызовов к мальчикам выполнено 55,8 %, к девочкам – 44,2 % вызовов. Следует отметить, что с возрастом удельный вес и количество вызовов к мальчикам заметно увеличивалось. Так, к мальчикам до года этот показатель был равен 51,5 %, к мальчикам 1–4 лет – 56,9 %, 5–9 лет – 55,9 %, 10–14 лет – 57,7 %. По количеству вызовов преобладали вызовы к детям от одного до четырех лет – 46,9 % (к мальчикам – 47,8 %, к девочкам – 46,7 %, частота вызовов – 101,1‰), несколько меньше вызовов было к детям до года – 24,6 % (к мальчикам – 23,3 %, к девочкам – 26,2 %, частота вызовов – 181,1‰), еще меньше к 5–9-летним – 16,4 % (к мальчикам – 16,3 %, к девочкам – 16,5 %, частота вызовов – 21,6‰), к 10–14-летним – 12,1 % от числа вызовов (к мальчикам – 12,6 %, к девочкам – 11,6 %, частота вызовов – 12,8‰).

Причем максимальное количество вызовов БИТ приходилось на лето (28,7 %), минимальное – на зиму (22,3 %); весной (24,1 %) и осенью (24,9 %) количество вызовов было почти одинаковым. По дням недели отмечено следующее распределение вызовов: минимальное количество приходилось на понедельник (11,8 %) и четверг (11,4 %); максимальное количество вызовов было в субботу (17,1 %), в остальные дни колебания количеств вызовов были незначительными: вторник – 15,0 %, среда – 16,3 %, пятница – 13,6 %, воскресенье – 14,4 %. Количество вызовов БИТ к детскому населению г. Астрахани резко увеличивалось в вечернее время: в первой половине дня поступило 33,1 % от числа всех вызовов за сутки, во второй половине – 66,9 %; причем максимальное количество вызовов было с 19 до 21 ч (21,8 % от числа вызовов за сутки), минимальное количество – с 4 до 6 ч утра (4,6 %); 46,4 % вызовов окончились госпитализацией детей, в 4,6 % случаев родители отказались от предложенной врачами госпитализации, в 3,7 % случаев вызов оказался ложным.

Основными поводами вызовов, зафиксированных в картах, заполненных врачами СМП, являлись: повышение температуры ($26,1 \pm 3,4$ %), которое сопровождалось в 15,3 % судорогами или жалобами «желудочно-кишечного» характера (тошнота, рвота, жидкий стул); боли в животе ($6,5 \pm 1,2$ %); рвота ($6,4 \pm 0,7$ %); нарушение дыхания ($6,4 \pm 1,7$ %); травма головы ($5,6 \pm 1,3$ %); судороги ($5,2 \pm 0,5$ %); травма конечностей ($5,1 \pm 0,5$ %); плохое самочувствие ($4,8 \pm 0,9$ %), кашель ($3,4 \pm 0,8$ %), авария – ДТП ($2,2 \pm 0,6$ %). Остальными мотивами вызовов были сыпь ($1,5 \pm 0,3$ %), боли в ухе ($1,1 \pm 0,3$ %), боли в горле ($1,5 \pm 0,2$ %), боли головы ($1,8 \pm 0,4$ %), падение (с кровати, стула, велосипеда, гаража) ($1,4 \pm 0,2$ %), отравление ($1,3 \pm 0,2$ %), жидкий стул ($1,1 \pm 0,1$ %).

Следует отметить, что количество и удельный вес некоторых мотивов имели коррелятивную связь с возрастом. Так, из-за гипертермии количество

вызовов заметно снижалось в зависимости от возраста: у детей до года этот мотив был в 33,6 % всех вызовов, у детей 1–4 лет – в 30,7 %, у 5–9-летних детей – в 24,1 %, у подростков 10–14 лет – в 19,1 %; наоборот – удельный вес вызовов из-за аварий – ДТП с возрастом возрастал (у детей 1–4 лет удельный вес вызовов из-за дорожно-транспортных происшествий составлял 0,4 %, у детей 5–9 лет – 3,1 %, у подростков 10–14 лет – 5,3 % (рис. 1, 2). Подобное соотношение – увеличение удельного веса вызовов с возрастом – отмечалось из-за травм головы, конечностей, отравлений.

В структуре обращений детей 0–14 лет за экстренной медицинской помощью к врачам БИТ на первом ранговом месте находились заболевания дыхательной системы ($49,9 \pm 7,2$ %), что определило причины чуть менее половины всех вызовов к детям. Ведущей причиной среди этого класса заболеваний являлись осложнения острых респираторных инфекций (90,6 %), где мотивами вызова был гипертермический синдром (51,5 %), судороги у ребенка (18,1 %), затруднение дыхания, вызванное стенозом гортани (33,6 %), тяжелое состояние ребенка (32,1 %). Следует отметить, что в разных возрастных группах детей количество вызовов и их удельный вес из-за болезней дыхательной системы заметно уменьшался: так, к детям до года удельный вес вызовов из-за заболеваний дыхательной системы составлял 57,7 % от числа всех диагнозов, поставленных врачами БИТ, у детей от года до четырех лет он уже был равен 55,8 %; у детей 5–9 лет – 41,3 %; у подростков 10–14 лет – 23,4 % (рис. 2).

Второе ранговое место в структуре заболеваний детей, нуждавшихся в экстренной медицинской помощи, занимали внешние причины (21,6 %), среди которых преобладали повреждения, связанные с неопределенными намерениями – 38,3 %. При этих повреждениях у детей чаще всего возникали черепно-мозговые травмы (56,7 %), переломы костей (33,1 %), вывихи и растяжения суставов (8,1 %).

Другим значительным мотивом вызова БИТ из-за внешних причин являлось отравление (21,7 %), так как дети, оставленные без присмотра родителей, глотали таблетки феназепамы, димедрола, клофелина, курантила, диазапина, аспирина и т.д., пробовали жидкость для снятия лака, средство от муравьев, каустическую соду, отбеливатель. Удельный вес вызовов из-за внешних причин заболеваемости в детских возрастных группах постепенно нарастал: у детей до года он был равен 11,5 %, у детей 1–4 лет – 22,0 %, у детей 5–9 лет – 23,0 %, у подростков 10–14 лет он увеличился до 36,6 % (рис. 3–5).

На третьем ранговом месте в структуре вызовов находились болезни органов пищеварения (9,7 %), среди которых ведущим был острый гастроэнтерит (78,8 %), значительный удельный вес был и у острого аппендицита (16,6 %). Следует отметить, что колебания удельного веса этого класса заболеваний среди других болезней в возрастных группах были незначительными: в возрастной группе до года он был равен 8,8 %, у детей от года до четырех лет – 9,2 %, у детей 5–9 лет – 2,8 %, у подростков 10–14 лет – 9,6 %.

Четвертое ранговое место занимали заболевания нервной системы (5,0 %), среди них основными были эпилепсия (67,3 %) и расстройства вегетативной нервной системы (20,0 %). Удельный вес вызовов из-за заболеваний нервной системы в зависимости от возраста возрастал. Так, в группе до года он составлял 1,8 %, в группе 1–4 года – 2,4 %, в группе 5–9 лет – 9,6 %, в группе подростков 10–14 лет он стал равен 15,7 %.

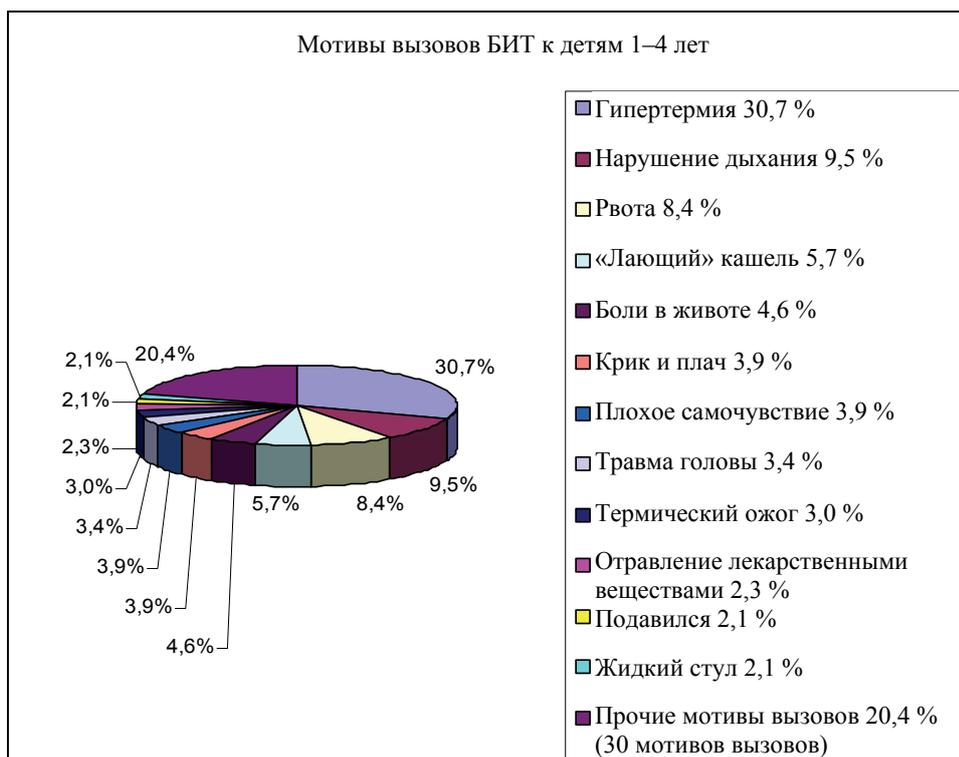
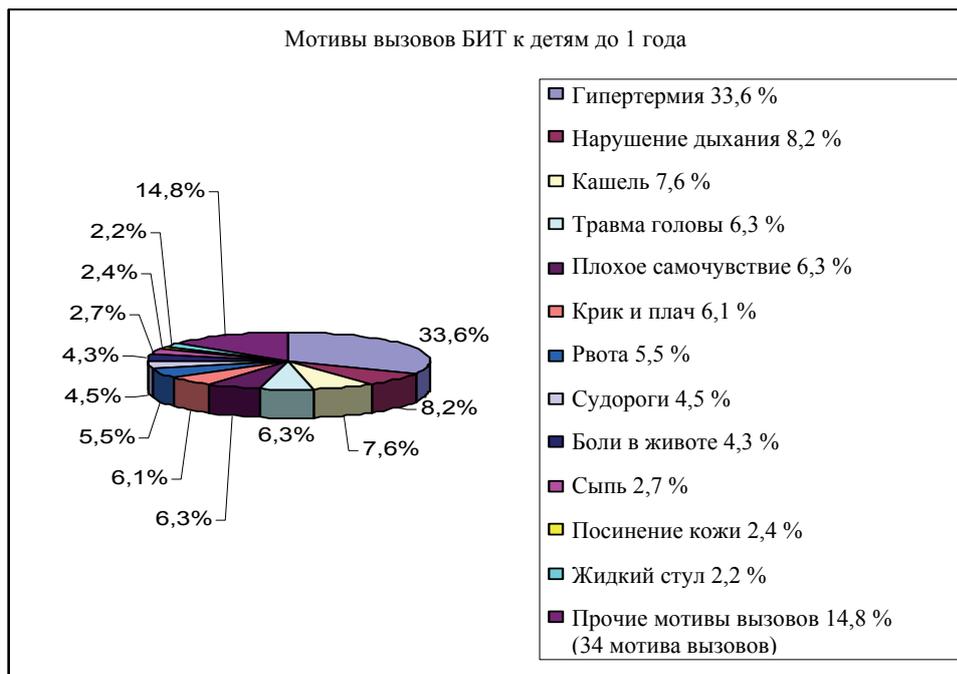


Рис. 1. Мотивы вызовов БИТ к детям и подросткам 0–4 лет в 2008 г.

На пятом ранговом месте были случаи, когда диагноз врачами БИТ не ставился (3,6 %), на шестом – случаи вызовов врачей к практически здоровым

детям (2,8 %). Следует указать на то, что диагнозы не были поставлены в случаях, когда вызов был по следующим мотивам: «умирает», «не дышит», апноэ – и врачи проводили серьезные реанимационные мероприятия.

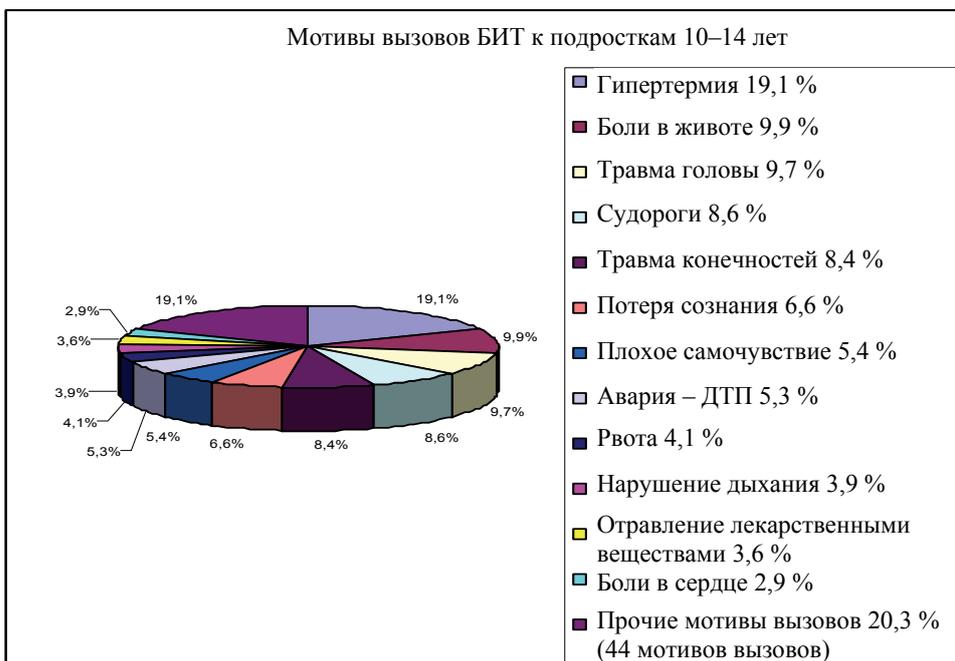
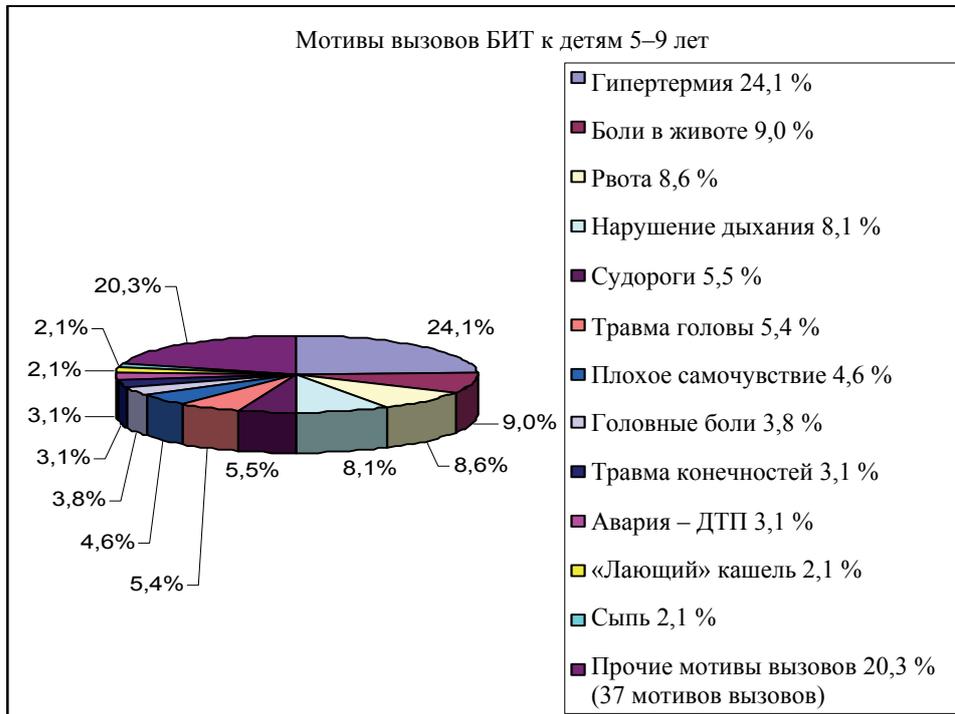


Рис. 2. Мотивы вызовов БИТ к детям и подросткам 5–14 лет в 2008 г.

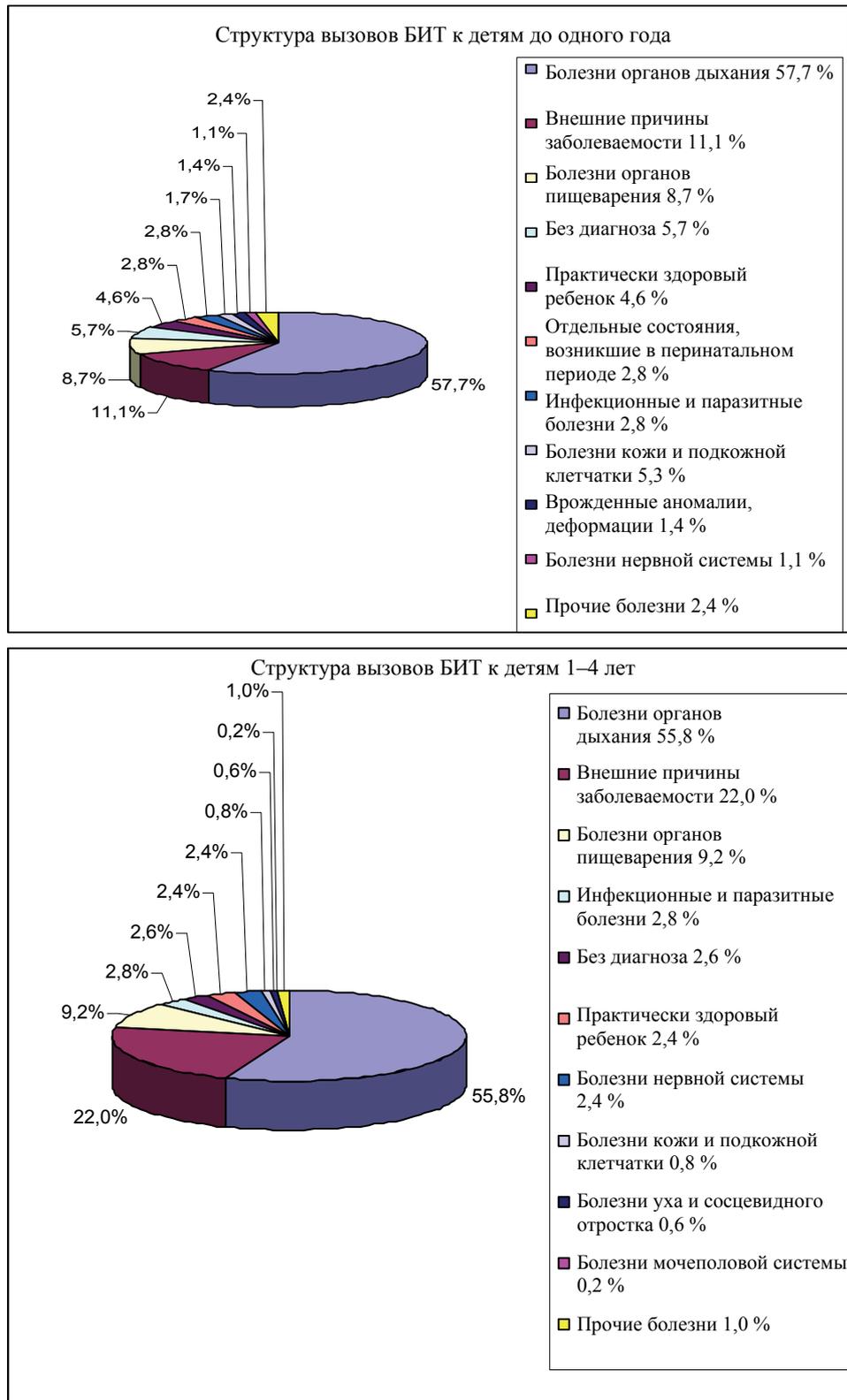


Рис. 3. Структура вызовов БИТ к детям 0–4 лет в 2008 г.

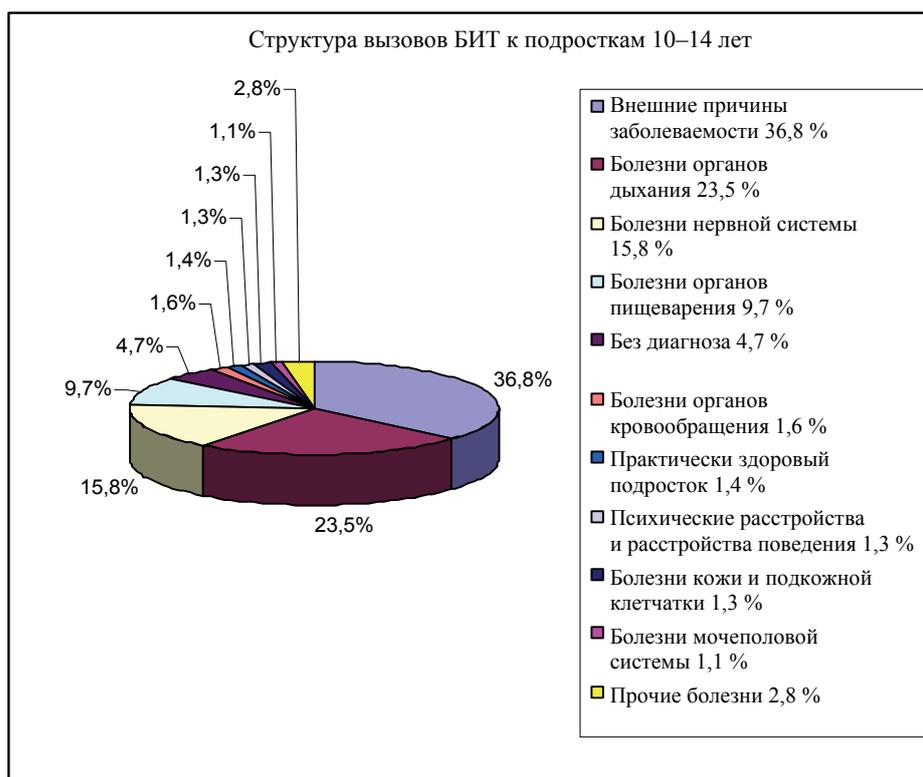


Рис. 4. Структура вызовов БИТ к детям и подросткам 5–14 лет в 2008 г.



Рис. 5. Структура вызовов БИТ к детям и подросткам 0–14 лет в 2008 г.

На седьмом месте в структуре вызовов врачей БИТ к детям и подросткам 0–14 лет находились инфекционные и паразитарные болезни, где главными были острые кишечные инфекции (72,2 %), на восьмом месте были болезни кожи и подкожной клетчатки; девятое-десятое места делили болезни уха и сосцевидного отростка и заболевания мочеполовой системы (0,7 %). Причем в последних четырех классах болезней четкой зависимости количества вызовов к больным детям не было выявлено.

Ежедневно врачи БИТ выполняли $3,4 \pm 0,6$ вызовов к детям до одного года, причем к мальчикам – $1,8 \pm 0,5$ вызовов, к девочкам – $1,6 \pm 0,3$ вызовов. К мальчикам было выполнено 51,5 %, к девочкам – 48,5 % от общего числа всех вызовов. Поводами вызовов, зафиксированных в картах, заполненных врачами СМП, были: высокая температура (33,6 % от числа всех вызовов), нарушение дыхания (8,2 %), кашель (7,6 %), плохое самочувствие (6,3 %), крик и плач (6,1 %), рвота (5,5 %), судороги (4,5 %), боли в животе (4,3 %), сыпь (2,7 %), посинение (2,4 %), жидкий стул (2,2 %), подавился, боли в ухе, нет стула, стеноз гортани, вялость, ДТП, отравление и т.д. (по 0,5 %). Причем у мальчиков был достаточно высокий удельный вес падений с кровати (стула, дивана и т.д.), у девочек было больше обращений из-за возникшей рвоты.

К детям первого года жизни БИТ вызывали по следующим причинам: главными являлись заболевания органов дыхания (57,7 %), на втором месте по числу вызовов находились внешние причины (11,5 %); на третьем месте были заболевания пищеварительного тракта (8,8 %); на четвертом – случаи, когда диагноз не ставился (5,7 %); на пятом – случаи вызовов врачей к практически здоровым детям (4,7 %). На остальных ранговых местах (шестом-седьмом), находились инфекционные заболевания (2,8 %), такой же удельный вес (2,8 %) имела перинатальная патология, на восьмом месте были нервные болезни (1,8 %), на девятом – болезни кожи и подкожной клетчатки (1,7 %), на десятом – болезни уха и сосцевидного отростка (1,0 %).

Среднесуточная нагрузка врачей БИТ, выполнявших вызовы к детям 1–4 года, составила $6,6 \pm 1,64$, причем к мальчикам 1–4 лет поступило $3,7 \pm 0,71$ вызовов, к девочкам – $2,9 \pm 0,93$. К мальчикам выполнено 56,9 %, к девочкам – 43,1 % от общего числа всех вызовов. Поводами вызовов, зафиксированных в картах, заполненных врачами СМП, были: высокая температура (30,7 % от числа всех вызовов), нарушение дыхания (9,5 %), рвота (8,4 %), «лающий» кашель (5,7 %), боли в животе (4,6 %), судороги (3,9 %), плохое самочувствие (3,9 %), травма головы (3,4 %), ожог (3,0 %), отравления лекарственными веществами (2,3 %), жидкий стул (2,1 %), подавился (2,1 %); остальные мотивы – боли горла, головы, уха, сыпь, падения со стула, кровати, со второго этажа, ДТП и т.д. – были в пределах от 1,8 до 0,1 %. Причем у мальчиков был достаточно высокий удельный вес травм головы, конечностей, внутренних органов (6,3 %), у девочек был высокий удельный вес различных отравлений (6,3 %).

Структура обращений из-за заболеваний детей 1–4 лет была несколько иной. Ведущее место в ней занимали заболевания дыхательной системы (55,8 %), на втором месте находились внешние причины (22,0 %), на третьем – заболевания пищеварительного тракта (9,2 %), на четвертом – инфекции (2,8 %), на пятом – случаи, когда диагноз не ставился (2,6 %), шестое-седьмое разделили случаи вызовов врачей к практически здоровым детям и с болезнью нервной системы (по 2,4 %), на восьмом ранговом месте расположились болезни кожи и подкожной клетчатки (0,8 %), на девятом – болезни уха и сосцевидного отростка (0,6 %), на десятом – болезни мочеполовой системы (0,2 %).

Ежедневно врачи БИТ выполняли $2,3 \pm 0,68$ вызовов к детям 5–9 лет, причем к мальчикам 5–9 лет выполнено $1,3 \pm 0,3$ вызовов, к девочкам – $1,0 \pm 0,38$. К мальчикам выполнено 55,5 %, к девочкам – 44,5 % всех вызовов. Поводами вызовов, зарегистрированных в картах, заполненных врачами СМП, были: гипертермия (24,1 % от числа всех вызовов), боли в животе (9,0 %), рвота (8,6 %), нарушение дыхания (8,1 %), судороги (5,5 %), травма головы (5,4 %), плохое самочувствие (4,6 %), боли головы (3,8 %), травма конечностей (3,1 %), авария – ДТП (3,1 %), «лающий» кашель (2,1 %), остальные мотивы – сыпь, жидкий стул, боли горла, головы, уха, падения с высоты – были в пределах от 2,3 до 0,1 %, Причем у мальчиков был достаточно высокий удельный вес травм головы (6,3 %), конечностей (4,4 %), у девочек – высокий удельный вес травм в результате ДТП (4,0 %), плохое самочувствие (5,3 %). Травмы головы у девочек составляли 4,2 %, конечностей – 1,5 %, у мальчиков: ДТП – 2,3 %, плохое самочувствие – 4,0 % от числа всех вызовов.

Структура обращений за экстренной медицинской помощью из-за болезней детей 5–9 лет также заметно изменилась: на первом ранговом месте

остались заболевания дыхательной системы (41,3 %); на втором месте – внешние причины (23,5 %), остальные ранговые места в этой структуре занимали: третье – заболевания органов пищеварения (12,8 %), четвертое – болезни нервной системы (9,6 %), пятое – инфекционные и паразитарные болезни (3,3 %), шестое – случаи, когда диагноз не ставился (2,9 %), седьмое – случаи вызовов врачей к практически здоровым детям (1,8 %), восьмое – симптомы и признаки отклонения от нормы (1,4 %), девятое – болезни мочеполовой системы (0,9 %), десятое и одиннадцатое место поделили болезни уха и сосцевидного отростка и болезни кожи (по 0,6 %).

Ежесуточно врачи БИТ выполняли $1,7 \pm 0,58$ вызовов к подросткам 10–14 лет, причем к мальчикам выполнено $0,98 \pm 0,36$ вызовов, к девочкам – $0,72 \pm 0,22$. К мальчикам-подросткам выполнено 57,7 %, к девочкам-подросткам – 42,3 % от числа всех вызовов.

Поводами вызовов, зарегистрированных в картах, заполненных врачами СМП, были: высокая температура (19,1 % от числа всех вызовов), боли в животе (9,9 %), травма головы (9,7 %), судороги (8,6 %), травма конечностей (8,4 %), потеря сознания (6,6 %), плохое самочувствие (5,4 %), авария – ДТП (5,3 %), рвота (4,1 %), отравление лекарственными веществами (3,6 %), остальные мотивы – сыпь, жидкий стул, падение с высоты и прочие – были в пределах от 2,3 до 0,1 %. Причем у мальчиков-подростков был достаточно высокий удельный вес травм головы (9,7 %) и конечностей (88 %). У девочек-подростков был значительно выше удельный вес отравлений лекарственными веществами (4,4 %; у мальчиков-подростков – 1,9 %).

Совсем другой становится структура вызовов врачей БИТ к подросткам 10–14 лет. В структуре обращений за экстренной медицинской помощью из-за заболеваний подростков 10–14 лет на ведущее ранговое место вышли внешние причины заболеваемости (36,8 %), на втором оказались осложнения заболеваний органов дыхания, на третьем – болезни нервной системы (15,8 %), на четвертом – болезни пищеварительной системы (9,7 %), на пятом месте находились случаи, когда врачи БИТ не ставили диагнозы (4,7 %), на шестом – болезни органов кровообращения (1,6 %), на седьмом – случаи вызовов врачей этих бригад к практически здоровым подросткам (1,4 %), восьмое место заняли болезни мочеполовой системы (1,3 %), девятое-десятое – болезни кожи и подкожной клетчатки (1,1 %).

Таким образом, структура обращений из-за болезней детей 0–14 лет г. Астрахани за экстренной медицинской помощью к врачам БИТ сходна со структурой общей заболеваемости детского городского населения.

В структуре обращений за экстренной медицинской помощью на первом ранговом месте в 2008 г. находились заболевания дыхательной системы (49,9 %), которые и в структуре общей заболеваемости детского населения г. Астрахани 2008 г. также занимали первое место (51,5 %). На втором месте в структуре обращений за экстренной догоспитальной медицинской помощью были внешние причины (21,6 %), причем этот класс занимал второе ранговое место и в структуре общей заболеваемости детей 0–14 лет (6,9 %). На третьем ранговом месте в обеих структурах находились болезни пищеварительной системы (9,7 и 4,8 % соответственно). Кроме того, следует подчеркнуть, что на структуру обращений за экстренной медицинской помощью оказывали значительное влияние возраст и пол детей 0–14 лет г. Астрахани.

Список литературы

1. **Багненко, С. Ф.** Дорожно-транспортный травматизм как медико-социальная проблема / С. Ф. Багненко, В. В. Стожаров, А. Г. Мирошниченко, Ю. М. Михайлов // Скорая медицинская помощь. – 2007. – № 1. – С. 24–25.
2. **Нихоношин, А. И.** Научное обоснование в реализации службы скорой медицинской помощи в муниципальном образовании (по материалам Саткинского района Челябинской области) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Нихоношин А. И. – Екатеринбург : Уральский научно-практ. Центр медико-соц. и эконом. проблем здравоохранения, 2006. – 24 с.
3. **Перепелкина, Н. Ю.** Организация скорой и неотложной помощи детям города Оренбурга / Н. Ю. Перепелкина, С. Б. Попоян, О. В. Удотова, В. А. Боев // Актуальные проблемы педиатрии : материалы X конгресса педиатров России. – М. : ГЭОТАР-медиа, 2006. – С. 764–765.
4. **Тараканова, Л. И.** Анализ оказания экстренной медицинской помощи при угрожающих жизни состояниях на догоспитальном этапе / Л. И. Тараканова // Медицинский академический журнал. – 2001. – № 1. – С. 74–78.
5. **Цымбал, Д. Е.** Научное обоснование и пути повышения качества и эффективности экстренной медицинской помощи детскому населению области (региона) : автореф. дис. ... док. мед. наук / Цымбал Д. Е. – СПб. : СПб ГМА им. И. И. Мечникова, 2010. – 40 с.

Болотникова Надежда Игоревна

аспирант, Астраханская
государственная медицинская академия

Bolotnikova Nadezhda Igorevna

Postgraduate student,
Astrakhan State Medical Academy

E-mail: nbolotnikova@mail.ru

УДК 614.1

Болотникова, Н. И.

Анализ оказания экстренной медицинской помощи детскому населению г. Астрахани / Н. И. Болотникова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 113–123.

Вниманию авторов!

Редакция журнала «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» приглашает специалистов опубликовать на его страницах оригинальные статьи, содержащие новые научные результаты в области теоретической и экспериментальной медицины, клинической медицины, общих вопросов здравоохранения, организации здравоохранения, а также обзорные статьи по тематике журнала.

Статьи, ранее опубликованные, а также принятые к опубликованию в других журналах, редколлегией не рассматриваются.

Редакция принимает к рассмотрению статьи, подготовленные с использованием текстового редактора Microsoft Word for Windows версий не выше 2003.

Необходимо представить статью в электронном виде (VolgaVuz@mail.ru, дискета 3,5", CD-диск) и дополнительно на бумажном носителе в двух экземплярах.

Оптимальный объем рукописи 10–14 страниц формата А4. Основной шрифт статьи – Times New Roman, 14 pt через полуторный интервал. Тип файла в электронном виде – RTF.

Статья **обязательно** должна сопровождаться индексом УДК, краткой аннотацией и ключевыми словами **на русском и английском языках**.

Рисунки и таблицы должны быть размещены в тексте статьи и представлены в виде отдельных файлов (растровые рисунки в формате TIFF, BMP с разрешением 300 dpi, векторные рисунки в формате Corel Draw с минимальной толщиной линии 0,75 pt). Рисунки должны сопровождаться подрисовочными подписями.

Формулы в тексте статьи выполняются в редакторе формул Microsoft Word Equation, версия 3.0 и ниже. Символы греческого и русского алфавита должны быть набраны прямо, нежирно; латинского – курсивом, нежирно; обозначения векторов и матриц прямо, жирно; цифры – прямо, нежирно. Наименования химических элементов набираются прямо, нежирно. Эти же требования **необходимо** соблюдать и в рисунках. Допускается вставка в текст специальных символов (с использованием шрифтов Symbol).

В списке литературы **нумерация источников** должна соответствовать **очередности ссылок** на них в тексте ([1], [2], ...). Номер источника указывается в квадратных скобках. В списке указывается:

- для книг – фамилия и инициалы автора, название, город, издательство, год издания, том, количество страниц;
- для журнальных статей, сборников трудов – фамилия и инициалы автора, название статьи, полное название журнала или сборника, серия, год, том, номер, выпуск, страницы;
- для материалов конференций – фамилия и инициалы автора, название статьи, название конференции, время и место проведения конференции, город, издательство, год, страницы.

В конце статьи допускается указание наименования программы, в рамках которой выполнена работа, или наименование фонда поддержки.

К материалам статьи **должна** прилагаться информация для заполнения учетного листа автора: фамилия, имя, отчество, место работы и должность, ученая степень, ученое звание, адрес, контактные телефоны (желательно сотовые), e-mail.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Рукопись, полученная редакцией, не возвращается.

Редакция оставляет за собой право проводить редакторскую и допечатную правку текстов статей, не изменяющую их основного смысла, без согласования с автором.

Статьи, оформленные без соблюдения приведенных выше требований, к рассмотрению не принимаются.